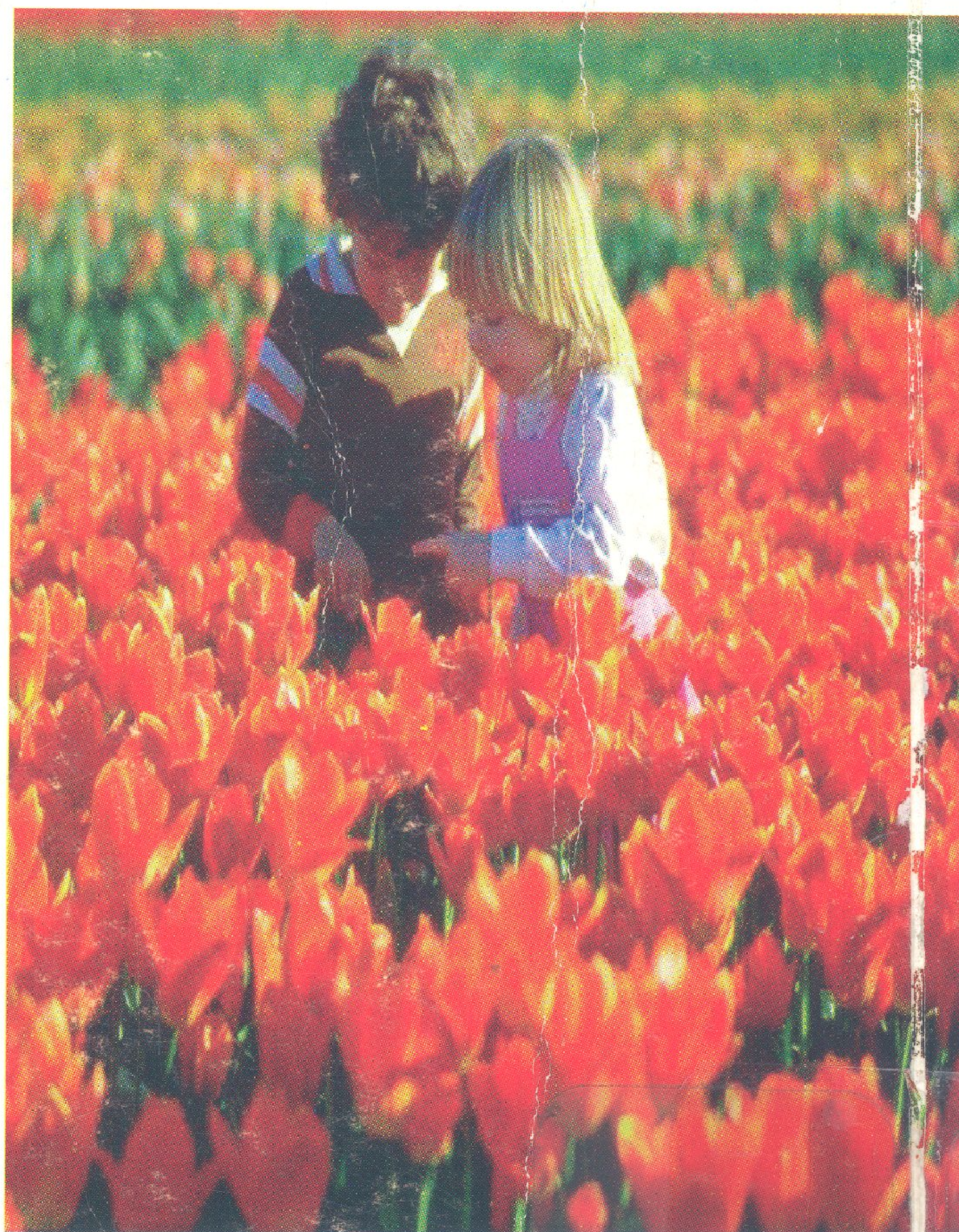
التلوث البيئى والسموم

الديناميكية واستجابة الجهاز العصبى لهما





أ.د فتحى عبد العزيز عفيفى



دار الفجر للنشر والتوزيع

التلوث البيئي والسموم

الديناميكية وإستجابة الجهاز العصبي لهما

تأليف

أ.د فتحي عبد العزيز عفيفى

أستاذ كيمياء وسمية المبيدات

كلية الزراعة – جامعة عين شمس

دار الفجر للنشر والتوزيع

حقوق النشر
الطبعة الأولي 2000

رقم الإيداع
13544/ 99
الترقيم الدولي I.S.B.N.
977- 5499 - 55 - 0

دار الفجر للنشر والتوزيع
4 شارع هاشم الأشقر - النزهة الجديدة - القاهرة
تليفون : 2944119 (00202)
فاكس : 2944094(00202)

المحتويات

مقدمة

أغلب السموم و الملوثات البيئية و الأغرب أن مبيـــدات الآفـــات تقتـــل استنادا إلى تأثيراتها على الجهاز العصبي ويكمـــن السـبب فـــي الحساسـية الخاصة بالجهاز العصبي كجزء من الجسم يظهر التقييم والتأثير الأكبر للتلف الغير عكسي (Irreversible damage) كنتيجة منطقية لإعاقة الإنتقـــال السـوي (Even transient block) فهو المتحكم في سلوك الكـــائن الحـــي كمـــا يرتبـط بالأنشطة المختلفة لأعضاء الجسم ومواطن الإحساس المباشـــر (اللمســـي) والغير مباشر (سمعي و شمي) بينما السموم الأخرى و التـــي لا يكـــون المخ أو الجهاز العصبي المركزي هو هدفها الأولى المستهدف فينتج تأثيرهـــا الجوهري علية مثل أول أكسيد الكربون و الذي يعترض. ويعوق سعة الدم في حمل أكسيجين (Block the oxygen carrying capacity) فيتلف المخ لحرمانه مـــن احتياجاته للأكسيجين .

والكثير من جزئيات السموم تعمل مباشرة على أجزاء متخصصة مـــن الجهاز العصبي المركزي والسبب يكمن في حقيقة عدم مقدرته على تحمـــل إضطراب سريع وجيز (Brief interruption) سواء أكان علية مباشرة أو علـــى أنسجة حساسة أخرى كالقلب والرئتين و التي لها دورها الحيوي في صيانـــة الوظيفة العصبية للجهاز العصبي .

وكما سيتضح بعد يتكون الجهاز العصبي من شبكة متصلة من الأليـــاف (Net fibers) متداخلة مع بعضها وفى نفس الوقت متداخل مع خلايـــا أنســـجة أعضاء أخرى كالعضلات والمستقبلات الحســـية (Sensory receptors) فـــهو متداخل أو اتصال وليس تلامس فعلي حيث تنغمد به في مساحة ما أو فجـــوة بها حيث لا يوجد اتصال بينها وبين الأغشية أو السيتوبلازم بها حيث يكـــون هذا الاتصال كما سيتضح بعد نتيجة انتقال إشارات كهربية :ســـيال عصبـــي (Neural impulses) عبر طول الغشاء المغلف لليفه العصبية (المحور العصبـــي) عن طريق انتشاره من خلية لأخرى (Propagation) سواء أكان بين خليتيـــن عصبيتين أو بين خلية عصبية وأخرى عضلية و ذلك خلال وسيط كيميائي

ناقل (Transmission chemical mediator) وهو مادة عضوية ترتبط بالمستقبل في الخلية المجاورة المستعدة لإستقبال الإستجابة فهي عملية نقل كيميائية و ليست سلبية (Not passive conduction) ولكنها تصاحبها زيادة في الحرارة و إستهلاك للأكسيجين خاصة في فترة الراحة التي تعقب مرور السيال العصبي. وللجسم آليات قوية للدفاع عن الجهاز العصبي بصفة خاصة وعن الجسم بصفة عامة و التي تشمل الإنهيار التمثيلي : (Metabolic degradation) ووسائل الإخراج المختلفة : (Excretion pathways) و التي تجعل ظهور تأثيرها الوجيز السريع صعب . وقبل البدء في إيضاح تأثره بالسموم البيئية المختلفة ودرجة استجابته لها يجب الإلمام بفكرة مبسطة وموجزة ومقارنة عن الجهاز العصبي في اللا فقاريات والفقريات و التي تتعرض للسموم و الملوثات البيئية عن طريق الخطأ الغير متعمد في حين أن السموم المختلفة (كالمبيدات بجميع أنواعها) مخلقة من أجل مكافحة الكائنات المستهدفة (كالآفات المختلفة : حشرية و حيوانية و فطرية و بكترية و فيروسية و حشائشية) في نفس الوقت تلعب دورها في تلوث مكونات النظام البيئي(Environmental System Components) . ومن الأهمية بمكان الأخذ في الاعتبار في هذا الصدد أن الاختلافات المتفاوتة بين سلوك الكائنات المختلفة تعزى أساسا إلى التركيب المعقد للجهاز العصبي المركزي وليس إلى تفاوت درجة وشدة وكيفية إستجابة الخلايا العصبية والمرتبطة بمدى ما تتيحه التوصيلات العصبية عند مناطق الشبك العصبية والشق التشابكى (Synapses and synaptic cleft) .

و نظراً لما تعانيه المكتبة العربية من نقص واضح و ملموس في الكتب العلمية باللغة العربية و نقصا أكثر وضوحا في الكتب العلمية في هذا المجال فقد رأي أن يغطي هذا النقص وبشكل واف ليكون مرجعا لليوم و غدا .
و الله نسأل أن يكون جهدا و إضافة ينتفع بها في هذا المجال

و الله ولي التوفيق

المؤلف

الباب الأول

المناطق التشريحية للجهاز العصبي
وإستجابتها للسموم والملوثات البيئية

المناطق التشريحية للجهاز العصبي

يتكون الجهاز العصبي من :

١-الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System : CNS) :

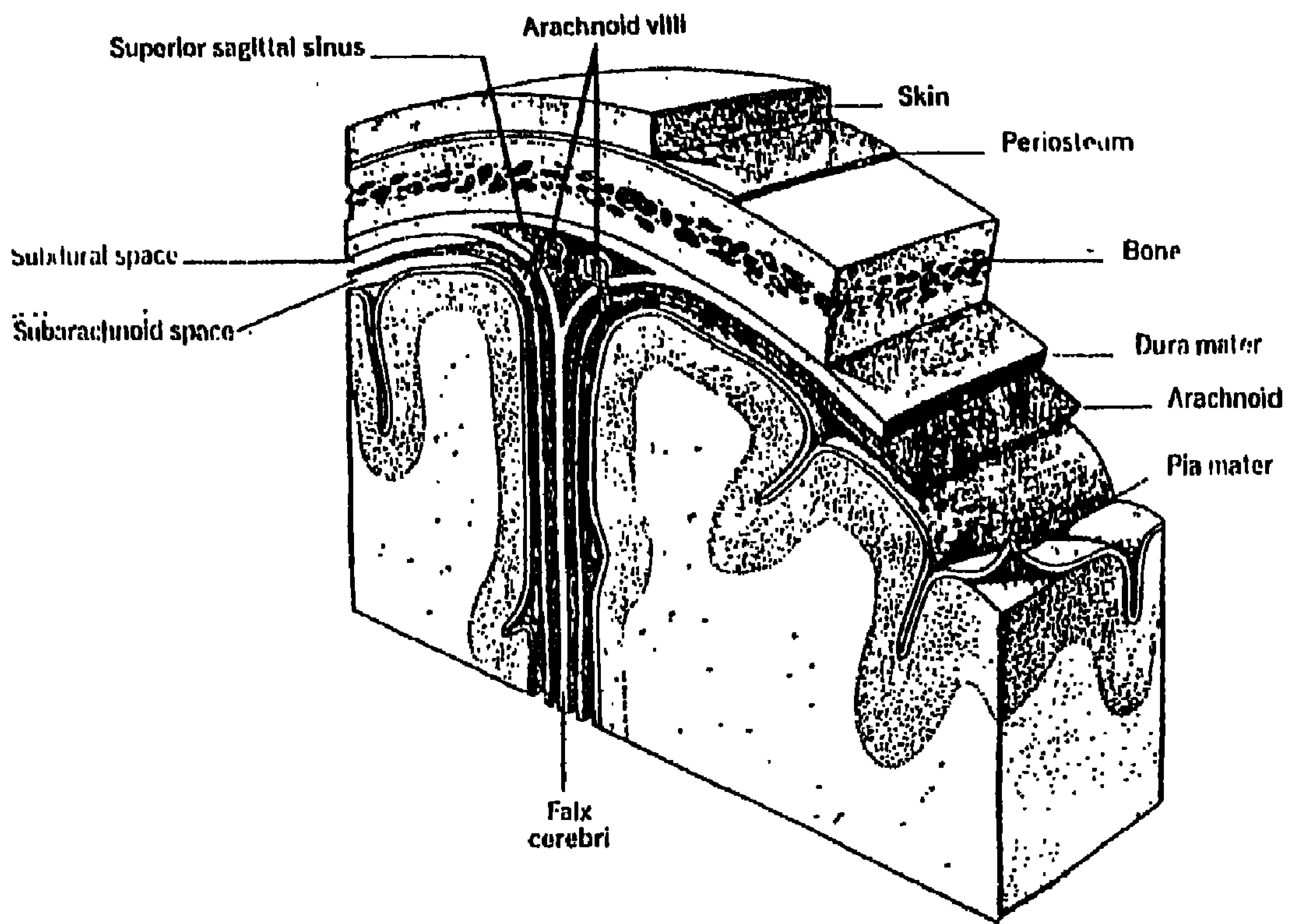
ويتكون من العديد من الخلايا العصبية تتصل ببعضها بالتفرعات الشجيرية (الشبك العصبية) ويتضمن:

١-١-المخ (Brain) :

يتم حماية المخ من الإصابات الميكانيكية و غيرها بواسطة الجمجمة (skull :back bone) وبعض الأغشية كالحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) في الجهاز العصبي المركزي شكل رقم (١-١) وكذلك الحاجز الدموي العصبي (Blood Nervous Barrier : BNB) بالجهاز العصب الطرفي حيث تتقارب الخلايا بشدة من بعضها كذلك خلايا الإندوسليال ذات الأوعية الدقيقة (micro pinocytotic) فلا تنفذ الجزيئات الكبيرة ولطالما أن نفاذية الأغشية العصبية منخفضة للمواد القطبية والمواد ذات الوزن الجزيئي العالي فمن هنا تتمكن فقط المواد الكيميائية الليبوفيلية أن تعسير الحاجز الدموي المخي وتنفذ لأنسجة المخ هذا بجانب خاصية النفاذية الإختيارية (Selective permeability) و التي تسمح للجلوكوز وبعض المواد الغذائية الأساسية بأخذها وإخراج نواتج فضلاتها حيث الإمداد الدائم والمستمر للأكسيجين والجلوكوز عمليات أساسية للجهاز العصبي المركزي.

ويلاحظ أن الحاجز الدموي المخي غير واضح في كل المناطق حيث تتأثر بعض مناطق المخ والغير محمية بالحاجز كمنطقة تحت سرير المخ : تحت المهاد :الهيبوثالاماس (Hypothalamus) بالجلوتامات وعدد من تركيبات المواد الغريبة (Xenobiotics) كالكيماويات والسموم و الملوثات البيئية .

ومما سبق يتضح أن الجهاز العصبي المركزي أكثر حماية من الجهاز العصبي الطرفي وهنا تكون التأثيرات السامة العصبية (Neurotoxic effects) سريعة الظهور والتعبير عن نفسها بالجهاز العصبي الطرفي عن الجهاز العصبي المركزي كما في حالة مركب (Cytostatic adriamycin) .



<u>شكل رقم (١-١)</u> : رسم تخطيطي يبين الأغشية المحيطة بالمخ

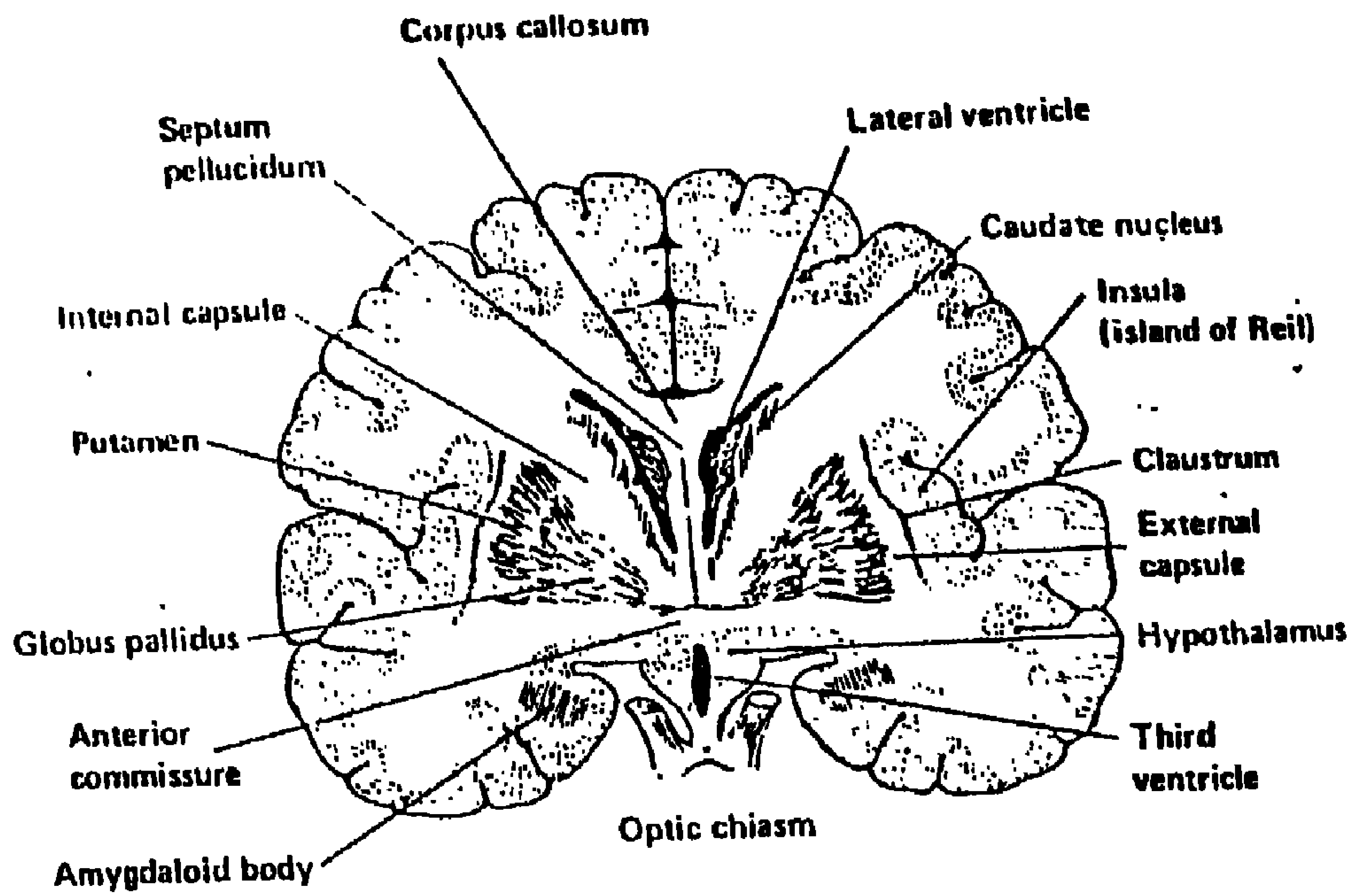
ويوضح الرسم التخطيطي السابق المساحات التخطيطية لـتركيب المـخ ذات السمية الإختيارية حيث يمثل المخ الجزء الأكبر والأعظم من الجهاز العصبي .

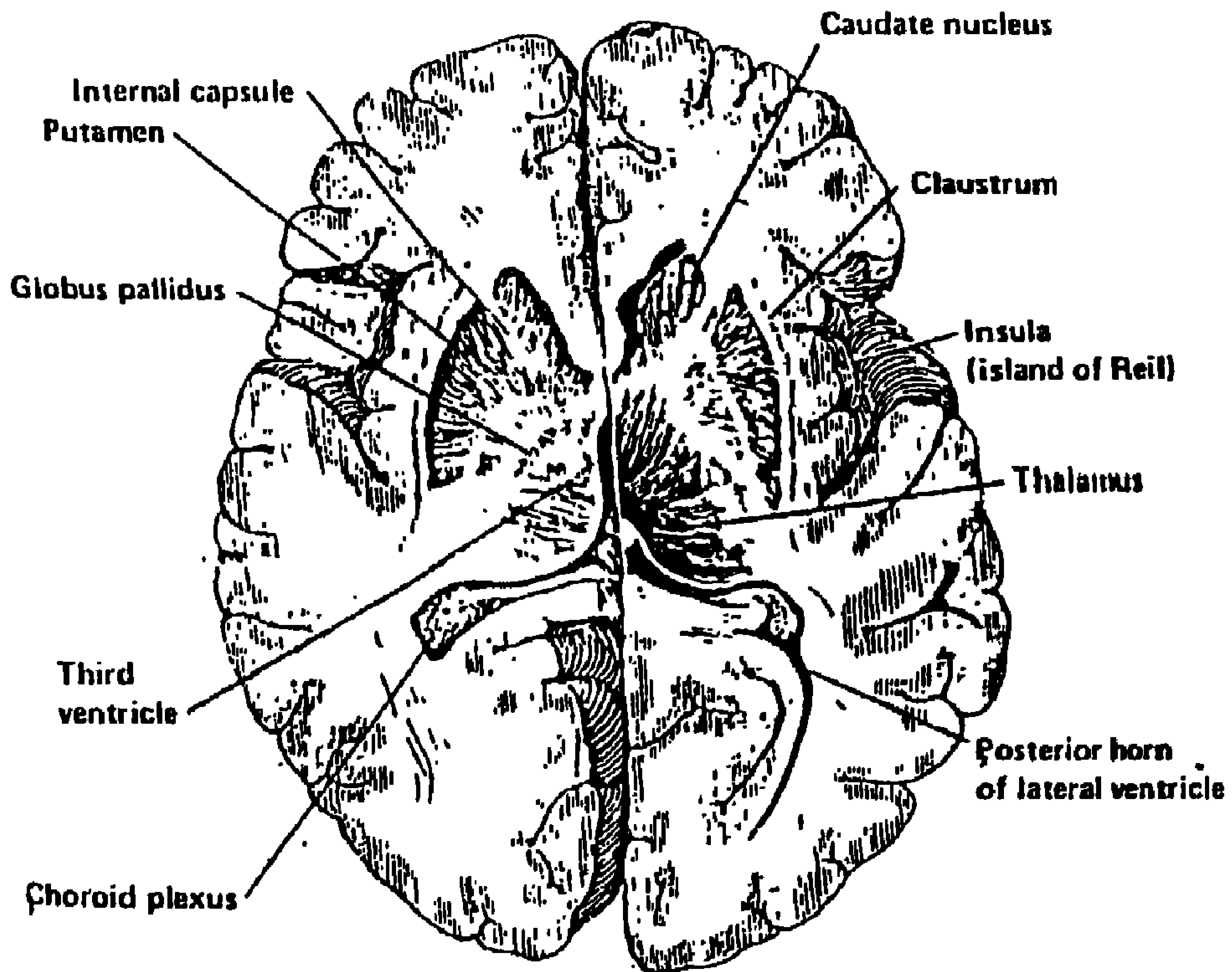
وكما سبق يفترض أن المخ يحاط بعائق إفتراضي وظيفي لحماية المخ من وصول جزيئات المواد الغريبة له حيث لوحظ أن جزيئات السموم عالية التأين (Highly ionized) والقطبية (Polar) لا تتمكن من التخلل والوصول إليه رغم وصول مثل هذه الجزيئات للعديد من أنسجة أعضاء الجسم المختلفة كالكبد والكلى والعضلات . بينما المواد المهدئة و السهلة الذوبان في الدهون (Soluble in lipid) والغير قطبية تصل للمخ بسهوله وكأن هذا العائق الدموي المخي غير موجود مما أدى لإجراء الكثير من البحوث و الدراسة التي تناولت تركيبه التشريحي فالغالبية العظمى من الخلايا القليلة النوع المكونة له هي خلايا عصبية (Neurons) حيث تتصل كل خلية عصبية بالعديد من الخلايا الأخرى و التي تصل بالمئات و تحول دون وصول مثل جزيئات هذه السموم أو تحد من درجة وصولها للدورة الدموية لفراغ المخ الوسطى .

وباستخدام الميكروسكوب الإليكتروني (Electronic microscope) وتطويع التقنية الهستوكيميائية (Histochemical technology) أمكن تعليل ذلك بما يلي:

أ- وجود خلايا الجليا (Glia) بالشعيرات الدموية المنتشرة بالعائق الدموي المخي بحيث يوجد في بطانتها الخلوية زوائد تحجز وتمنع اقتراب جزئيات مثل هذه السموم من أماكن عديدة بالمخ بينما الأماكن التي لا توجد بها خلايا الجليا مثل النتوء الوسطى للمخيخ (Median eminona) وتحت المهاد أو تحت السرير (Hypo thalamus) والبطين الرابع (Postema of 4 Th ventricle) تمر منها جزئيات هذه السموم بسهوله دون أن تحجز ، شكل رقم (١-٢) .

ب- تتصل الشعيرات الدموية المحتوية على خلايا الجليا ببعضها عن طريق أنسجة (Zonal occuludents) مكونة حويصلات وتقاطعات محكمة في السيتوبلازم تسمح بعبور الجزئيات الصغيرة الحجم ولا تسمح بمرور جزئيات المواد الغذائية كبيرة الحجم من حيث الوزن الجزيئى وتحتوى





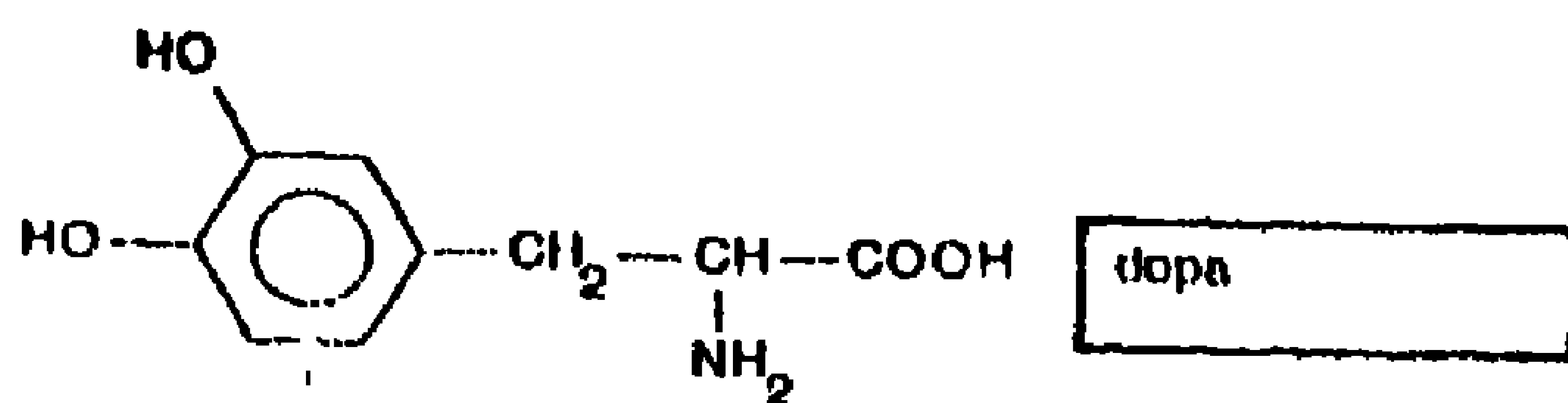
شكل رقم (١-٢) : تخطيط لقطاع رأسي و أفقي في المخ

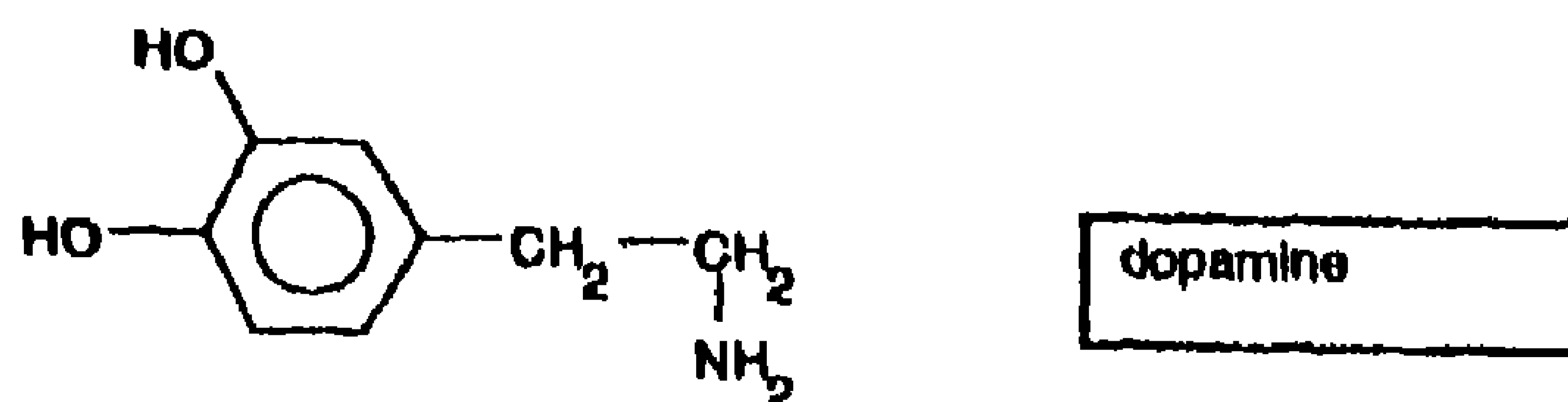
هذه التقاطعات (الحويصلات) على ثقوب بأغشيتها الخلوية لوحظت أثناء الحالات المرضية للجهاز العصبي كاستسقاء المخ نتيجة تعرضه للكيماويات والمواد السامة و الملوثات البيئية أو المواد المشعة أو لنقص الدم الواصل للمخ حيث تمر منها جزيئات السموم المرتبطة بالجزيئات الكبيرة (Macro molecules) كجزيئات البروتين .

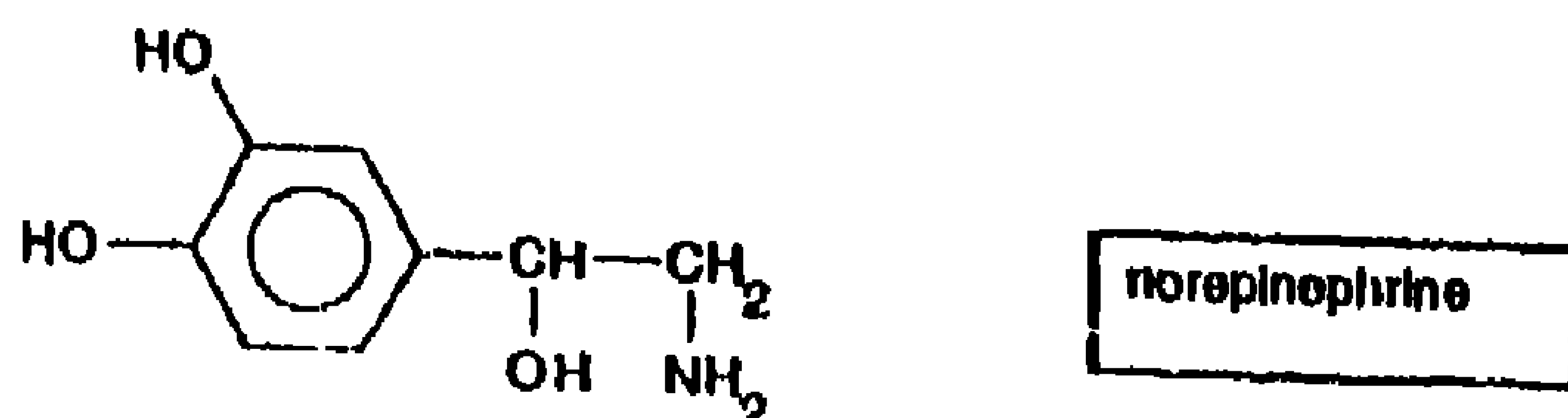
ج- يتكون الفراغ الخارجي بين الغشاء الفاصل بين الخلايا المبطنة والخلايا العصبية من بروتينات مخاطية ليفيه (fibular muco protein) له صفات تمكنه من العمل كمنخل ينظم التدفق الكهرواسموزى (Electro osmotic) للماء و الجزيئات الغذائية وتمنع مرور الجزيئات الأخرى .

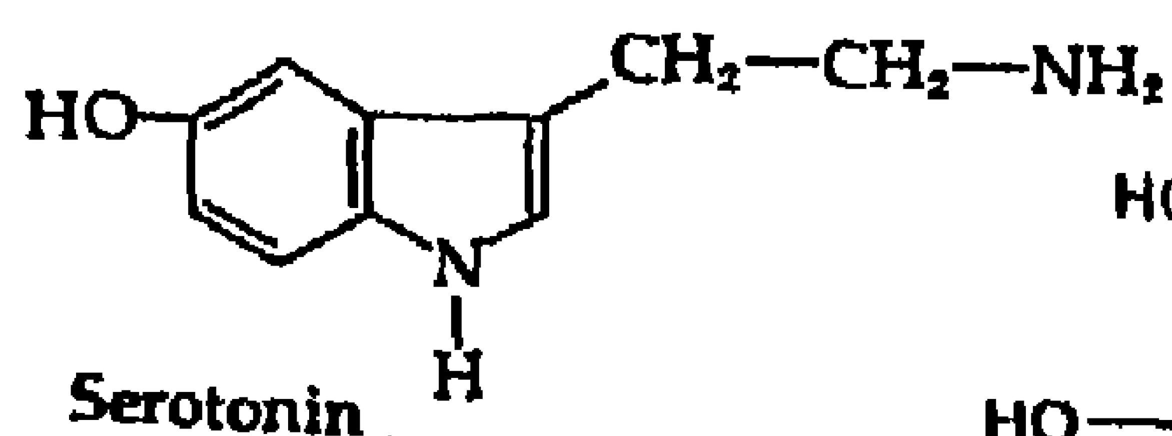
د- لا تؤثر المواد السامة المخترقة لأنسجة المخ بنفس الدرجة في كل أنواع الخلايا العصبية الثلاثة لتفاوت درجة حساسيتها مما يعكس الاختلاف الفردي في التركيب الكيميائي للخلايا كذلك الإختلاف الفردي في درجة تغذيتها الدموية .

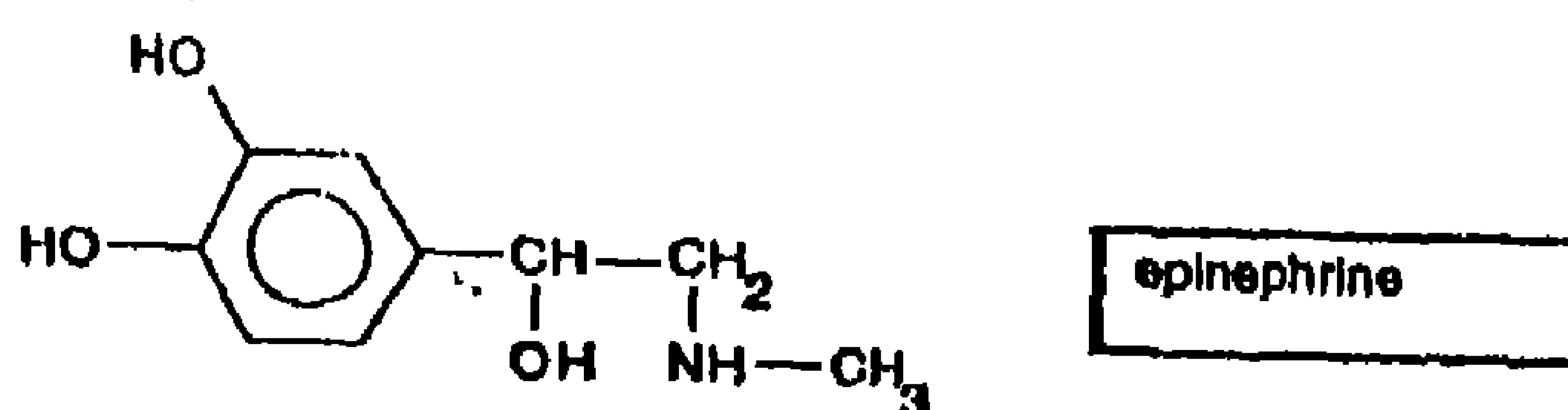
وقد تكون بعض هذه الاختلافات ناتجة عن المتطلبات الوظيفية للخلايا ، فالأحماض الأمنية المنبهة له ربما تسبب ضرر للخلايا العصبية بالمخ عن طريق زيادة التنبيه و الإرهاق الناتج عن زيادة التمثل الغذائي حيث توجد تركيزات عالية في مسارات مختلفة من المخ والمخيخ والتكوين الشبكي والعقد القاعدية والجهاز الليمفاوى من الإيبينفرين (Epinephrine) و السيروتونين (Serotonine) و الأسيتيل كولين (AcetyL choline) و الدوبامين (Dopamine) ولكن مازال التقييم الإختياري ليس بالكفاءة التي تسمح بتعمق البحث في دور المخ ومستوى الأمنيات في الوظائف المتخصصة المختلفة.











هـ- الخلايا الكبيرة بمنطقة قشرة المخ (Cerebral cortex) و خلايا المنطقة الهرمية (Pyramidal cells) و خلايا بكنجج (Picking cells) بالفص المخي والخلايا الحركية (Motor cells) في القرن البطني (Ventral horn of Spinal cord) للنخاع الشوكي بها نواة كبيرة غير عادية وحمض ديزوكسي نيوكليك (DNA) في شكل إيوكروماتين (المسئول عن التناسخ) عادة ما يكون لها العديد من النويات و التي تشير إلى نشاط ميتابوليزمي عالي في عمليات الهدم والبناء و بالتالي زيادة القابلية لحدوث ضرر ناتج عن نقص أكسيجين أو إنعدامة: أنوكسيا (Anoxia) في حالة النشاط الوظيفي للخلايا كما في الصرع التشنجي (Epileptic convulsions) يدمر هذه الخلايا.

وبصفة عامة فالضرر الذي يصيب واحد أو أكثر من منـــاطق الجـــهاز العصبي يتحقق من جراء التعرض للسموم بواسطة :

- سهولة إختراق الخلايا من خلال عوائقها.
- نقص أو إنعدام الأكسيجين الواصل للخلية (Anoxia) سواء نتيجة إختلاف تتدفق الدم أو للإحتياجات الحيوية المختلفة .
- الحساسية الفردية للخلية نتيجة الإختلاف الكيماوي و النوعي و الكمي بمركبات الخلية.

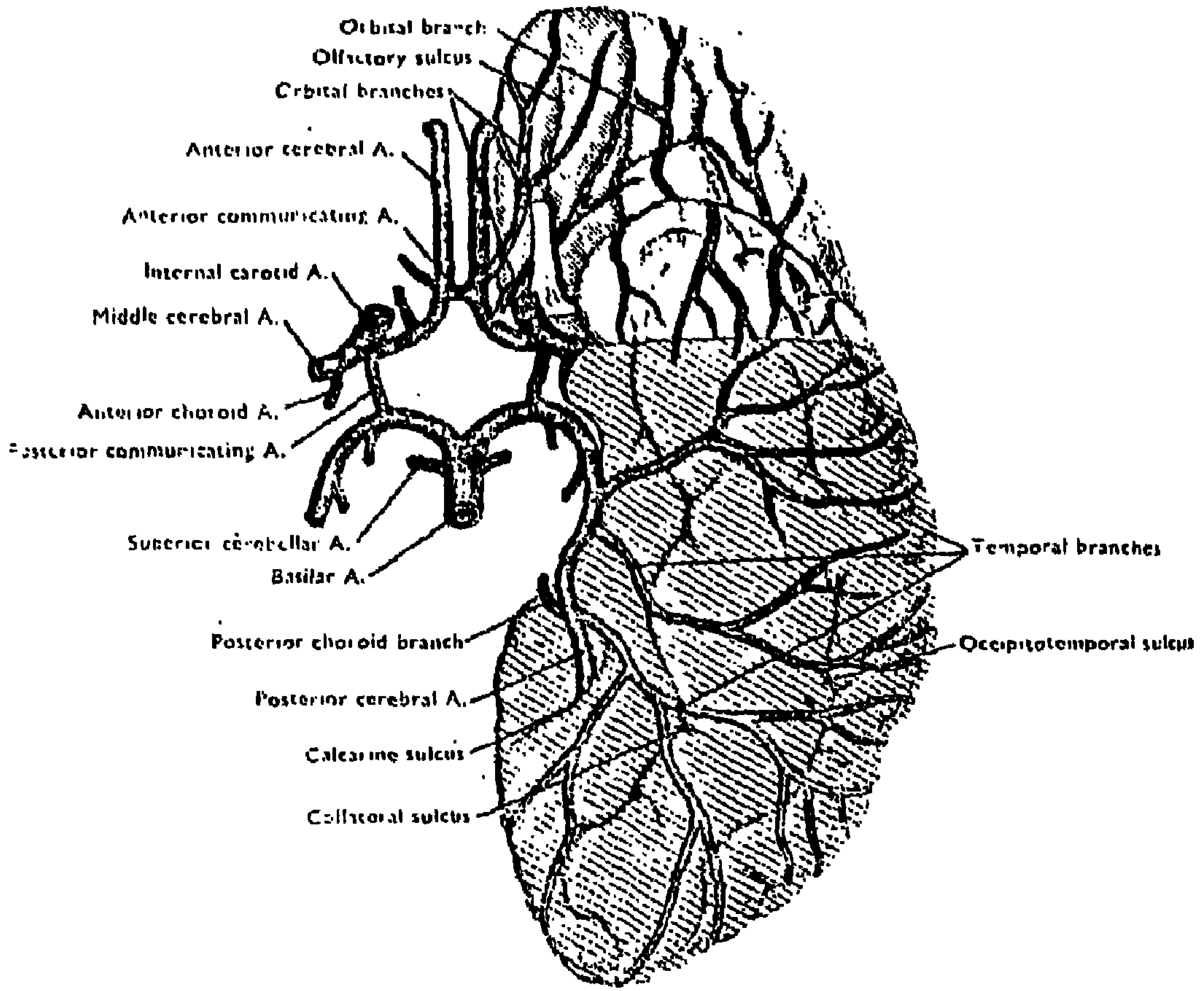
و- الشعيرات الدموية الدقيقة المخية ليست متقبـــة (Porous) كمـــا بخلايـــا الأنسجة الأخرى :

فأنزيم الميكرو بيرأكسيديز(Micro peroxidase) والبـــالغ وزنـــة الجزيئـــي ١٨٠٠ دالتون ينتقل خلال الأنسجة الأخرى ولا يتمكن من الأنتقـــال خـــلال الشعيرات الدموية للمخ ، شكل رقم (١-٣) .

ومن هنا يمكن القول بأن للمخ آلية أخرى للحصـــول علـــى إحتياجاتـــة الغذائية كالكربوهيدرات والأحماض الأمينية و التي تعتمد على آليـــة انتقـــال دموي خاص بـــالمخ (وســبق شـــرحها لانتقـــال الهكســـوز و الأحمـــاض الكربوكسيلية و الأمنية و الأمنيات و الأيونات غير العضوية) وعلية تمنـــع دخول الجزيئات القطبية للمخ أو تؤخر دخولها .

وكل هذه الحقائق تشير بأن أغلب السموم و إن لم يكن كلها تستبعد مـــن أنسجة المخ فإنه على الأقل يعاق تلامسها مع الأنسجة الحساسة .

ومن الشيق الغائي (telcological) أن الأنظمة الفســـيولوجية الضروريـــة للبناء تمتلك مثل هذه الصفات التركيبية الواقية كأغشية المعي بالكائنات الحيـــة المتطورة والمشيمة (Placenta) و أغشية المخ والعائق الدموي للمـخي .



شكل رقم (١-٣) : التغذية الدموية للمخ

وعلية فلتفهم السمية البيوكيميائية للجهاز العصبي المركزي فمن الضروري معرفة متى يمكن لجزيء السم أن يمر خلال هذه العوائق أو متى يحدث تغيير أو تدمير به أو كنتيجة لحوادث ثانوية ، فالعديد من التعميمات قد تعمل حول هذه الحالات.

والجزيئات الكبيرة كالليبيدات و البروتينات غالبا لا تخترق أو تؤخذ بشدة وبالتبعية سوف يهضم الجسم البروتينى بالأنسجة الطرفية حتى بالتركيزات الكافية منها ، أما الجزيئات القطبية فتستبعد طبيعيا لان العائق الدموي المخي غشاء ذو طبيعة محبة للدهون وبدرجة كبيرة لذا فالمواد الغير

قطبية أو الجزيئات الذائبه في الدهون تتخلل وتنفذ وتصـــل للمـــخ بســـهولة وتكون جاهزة له ، مقارنة بالجزئيات و الأيونات غير العضوية للزئبق مثـــلا (In organic mercury) ، فعند إنفراد الزئبق الغير عضوي من مركبات الزئبـــق العضوية بفعل ميكروبي مثلا ثم يؤخذ (تتناولة) الأســماك عـــبر السلاســـل الغذائية (Food chains) وكما يحدث عرضيا (mina.mata) و الذي يلغي وظـــائف المخ (CNS - Dysfunction) والناتجة عن التغيرات العصبية الدائمة ثم المـــوت . ولنفس هذه الأسباب فعند تصميم عقار جديد (مركب جديد) فيجب مراعـــاة شحنة وتركيز أيون الهيدروجين الفسيولوجي للمنطقة التي يعمل فيها و بــــها هذا الدواء : إختيارية المعاملة والمركب التي تخفض فعلــــة علـــى الجـــهاز العصبي المركزي . وقد تمكن أجهزة النقـــل المتخصصـــة مـــرور بعـــض جزيئات السموم المماثلة لمماكنــــات تركيبيـــة (Analogous) أخـــرى لمـــواد فسيولوجية للمخ بتمر يرها أو تفويتها (By-pass) للحاجز الدموي المخي مـــن خلال الفتحات أو مناطق الضعف (Supra ependymal) .

١-٢-الحبل الشوكي (Spinal cord) :

وهو حبل أسطواني طويل يمتد داخل العمود الفقري وتخرج منه إحـدى وثلاثون زوجا من الأعصاب الشوكية (spinal nerves) تنقل الرسائل العصبيـة من المخ لأجزاء الجسم (والعكس يكون عن طريق الألياف المنتشـرة بـه) ومن هنا ينتقل عدد لا نهائي من الرسائل : النبضات : السـيالات العصبيـة (Nerve impulses) العصبية والحركية ، شكل رقم (١-٤) .

ويغلف الحبل العصبي بثلاث أغلفة تقوم بتثبيته فـي مكانـه و توفـير الحماية له من الصدمات المفاجئة و هذه الأغلفة من الداخل للخارج :

١. **الأم الحانية (Pia matter)** : وهى الطبقة الداخلية الرقيقة و الملاصقة تماما لسطح المخ في ارتفاعه و انخفاضه و هي غشاء رقيق من نسيج ضام يحيط بالمخ والحبل الشوكي وغنى بالأوعية الدموية .
٢. **الأم العنكبوتية(Arachnoid matter)** : طبقة رقيقة شفافة من نسيج ضام كغلاف وسطى يوجد به سائل مصلي يملأ الفراغ بين الأم الحنون والعنكبوتية يرطب سطحيهما و يسمح بحرية حركة المخ مع غشائيه .
٣. **الأم الجافية:(Dura matter)**: وهى الغشاء الخارجي الصلب وهي نسيج ضام ليفي كثيف محيط بالمخ والنخاع الشوكي .
٤. **المادة الرمادية :(Grey matter)**:وتلي الأم الجافية وتأخذ شكل الفراشة في المقطع العرضي ويوجد بها بروز ظهري بكل جانب (Posterior Grey column)) .كما يوجد بها بروز بطني بكل جانب (Anterior Grey column) كما يوجد قرن بطني (Internal horn) تتوسطه قناة مركزية ويحيط بها شريط من ألياف مستعرضة (الوصلة) إحداهما بالجهة الظهرية وتسمى بالوصلة الظهرية (Dorsal commissar) والأخرى بالجهة البطنية وتسمى بالوصلة البطنية (Ventral commissar) يوجد بها أجسام الخلايا العصبية وتخرج منها الزوائد الشجيرية (Dendrite) ويربطها

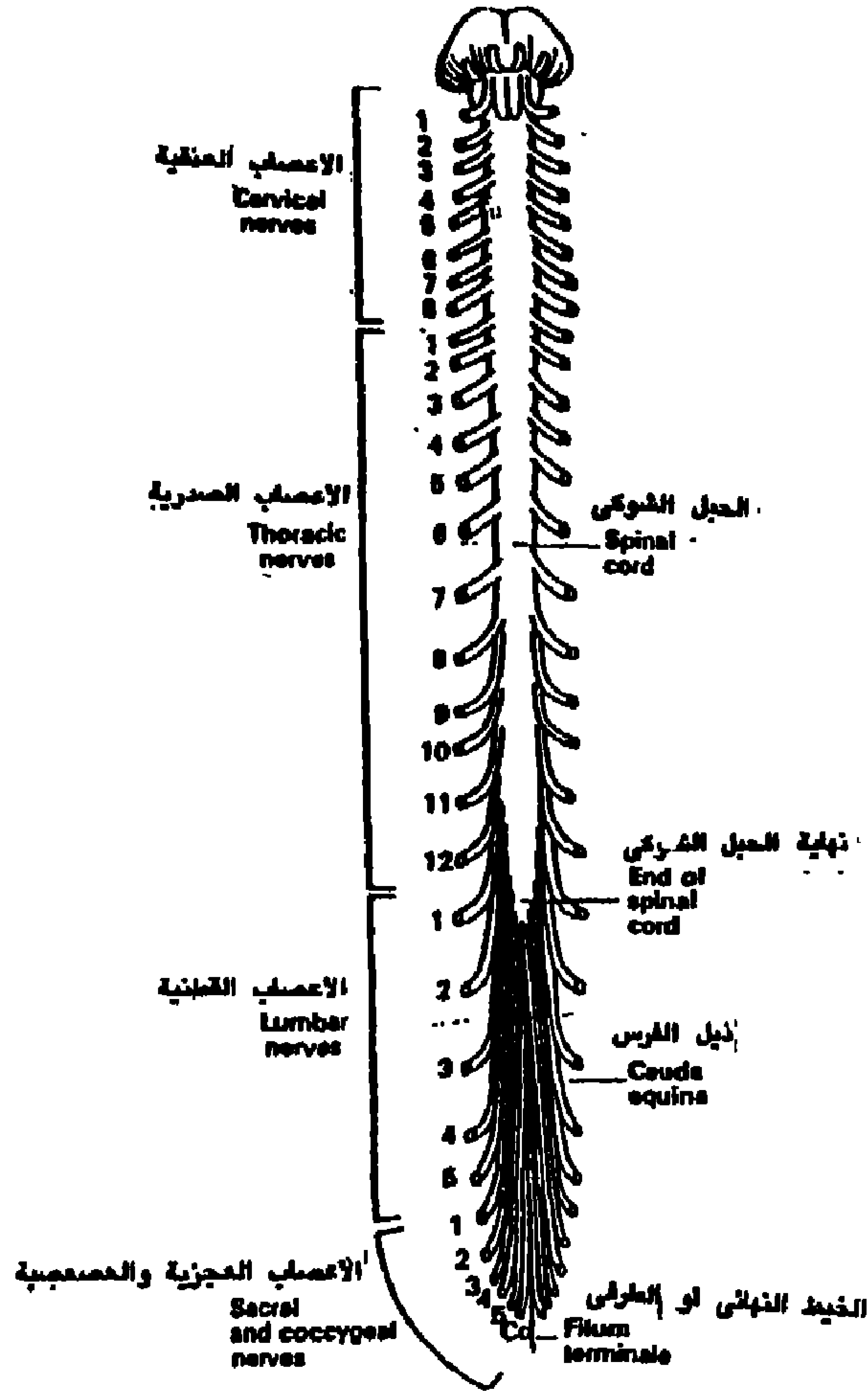
الغراء العصبي (Neuroglia) مثل:

ا- خلايا الأستروسيت الليفية (fiber astrocyte)

ب- خلايا الأستروسيت البروتوبلازمية (Protoplasmic astrocyte)

ج- خلايا الأوليجودندروجليا(Oligodendroglia)

د- خلايا الميكروجليا المغزلية(Micro glia)



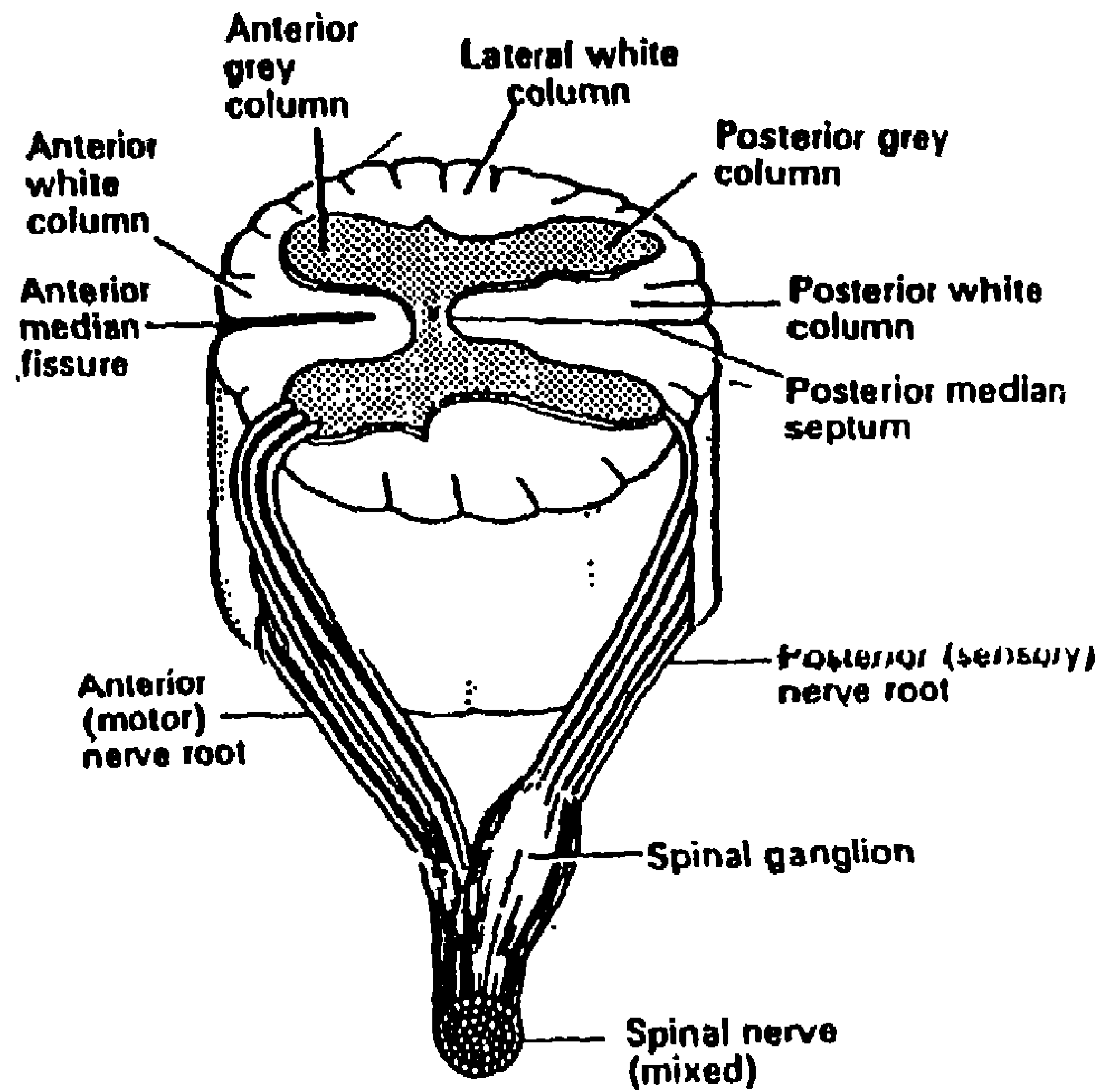
شكل رقم (١-٤):الأعصاب الشوكية وأماكن خروجها من الحبل الشوكي

والجدول التالي رقم (١-١) يبين كلا من الأعراض الناشئة عن تأثر الجهاز العصبي المركزي أو تنبيه الجهاز العصبي: الفعل النيكوتيني (Nicotinic action) لحدوث تثبيط بمناطق الاتصال العصبي العضلي وعقد الجهاز البارا سمبثاوي أو تنبيه المستقبلات المسكرنيه:الفعل المسكريني(Muscarinic action) لحدوث تثبيط بمناطق الاتصال العصبي العضلي البارا سمبثاوي .

جدول رقم (١-١) : الأعراض الناشئة عن الجهاز العصبي المركزي :

أعراض ناشئة عن تأثر الجهاز العصبي المركزي	أعراض ناشئة بالفعل النيكوتينى	أعراض ناشئة بالفعل المسكريني
إثارة زائدة Excitation رجفات Tremors فقد الإحساس No-sense زيادة إفراز العرق Sweating زيادة إفراز اللعاب Salivation انبساط عضلي Muscle relaxation شلل إرخائي Flaccid paralysis (لتأثر الغلاف الميليني للمحور (demyelination)) شلل بالأطراف الأمامية ثم الخلفية مرحلة التمدد Prolongation شلل كامل الموت العلاج: تضاد بالأتروبين	تكتل الألياف العضلية نتش عضلي twitching muscle شلل بالعضلات Muscular paralysis شلل بعضلات التنفس Respiratory muscular paralysis صعوبة بالتنفس(صوت حاد) Wheezing فشل عملية التنفس والموت Respiratory failure Death لفشل التنفس أيونات الماغنسيوم و الأوكسيمات	نشاط زائد بالجهاز الهضمي Hyperactivity of gastrointestinal sys. انبساط العضلة العاصرة بالقناة الهضمية إسهال شديد Diarrhea انبساط عضلات المثانة والبول Oligurea (urination) رؤية غير واضحة(meiosis) لانقباض عضله العين pupillae m.stimulation تدميع Lachrymation هبوط ضربات القلب بعد سرعتها وإنخفاض الضغط لاتساع الأوعية إنقباض القصبة الهوائية وزيادة إفرازها بالأتروبين لتلاشى تأثير الأسيتيل كولين أو بالأزرين

ويبدو قطاع الحبل الشوكي بحالة الطبيعية (قبل التعرض للسموم) كما في الشكل رقم (١-٥) حيث تجويف القناة المركزية(Central canal lumen) منتظم ومحاط بخلايا منتظمة من العقد العصبية(Regulatory scattered ganglionic cells) وعادية (normal tract) . أما بعد التعريض للسموم فتظهر فجوات كبيرة غير منتظمة بجانب تحطيم الغشاء الميليني للنخاع (Demylatic : degeneration of myelin sheath) وتقيم لون أنويه خلايا العقد (Nuclei of ganglia cells) أما السيتوبلازم فهو غير محبب.



شكل رقم (١-٥): قطاع عرضي في الحبل الشوكي و كيفية اتصال المادة الرمادية بالأعصاب

ولبعض مناطق المخ كيميائية حيوية تكون أكثر عرضي للسموم التـــي توجد بالدم بصورة مباشرة وبعض المناطق الأخرى تتـــأثر بصـــورة غـــير مباشرة ناتجة مثلا عن مرض تليف الكبد الكحولـــي (Hepatic elcoholopathy) والذي يبدأ باختلال الخطوة (Ataxia) وتصلـــب العضـــلات (Muscle rigidity) ورعشتها(Tremor) وتغيرات عضلية وعقلية وعدم ثبـــات عـــاطفي(Cmotiory) وضعف الذاكرة (Dementia) لفقد بعض خلايا الأسيتوسيت بـــالعقد العصبيـــة القاعدية والقشرة المخية والمخ ، حيث زيادة شدة المـــرض تـــؤدى لزيـــادة الأمونيا في البلازما لعدة أضعاف ، ومن أمثلة هذه المواد الكيميائية ما يلي:

١-ميثيونين سلفوكسيميك(Methionine sulfoximic) :

حيث تسبب تلف غلاف الميلين وعرقلة تخليق الجلوتامين أنزيميا فيـــؤدى للتسمم بالأمونيا المتراكمة تتدريجيا وبزيادة تراكمـــها تســـبب التشـــنج بعـــد ساعات.

٢-الجلوتامات(Glutamate) :

تقوم تحت المهاد:الهيبوثالامس (Hypothalamic) و التي تقـــوم بوظـــائف لاإرادية و حشوية كتنظيم حرارة الجسم و المحافظة علـــي ثباتـــها و كذلـــك تنظيم مستوي الماء بالجسم من خلال إفرازها لهرمون مضاد لإدرار البـــول (ADH) يحث الكلي علي امتصاص الماء و أيضا تنظيم وزن الجسم اســـتثارة الشهية لتناول الطعام كما أنه ينظم عمل الفص الأمـــامي للغـــدة النخاميـــة و المسيطرة و المتحكمة في عمل كثير من الغدد الأخرى و كذلـــك الـــهرمون القابض للرحم و الغدد الحويصلية الثديية المفرزة للبن . أما ســـيطرته علـــي المراكز السفلية في جذع المخ و المتحكمة في سرعة ضربات القلب و ضغـــط الدم و التنفس و حركة المعدة و الأمعاء و إفرازاتهما الهاضمـــة . و تســـبب إصابة تحت سرير المخ : تحت المهاد تحلل نواة (Geniculata) واتـــهيارها و كذلك تلف في نواة (Cuadate) .

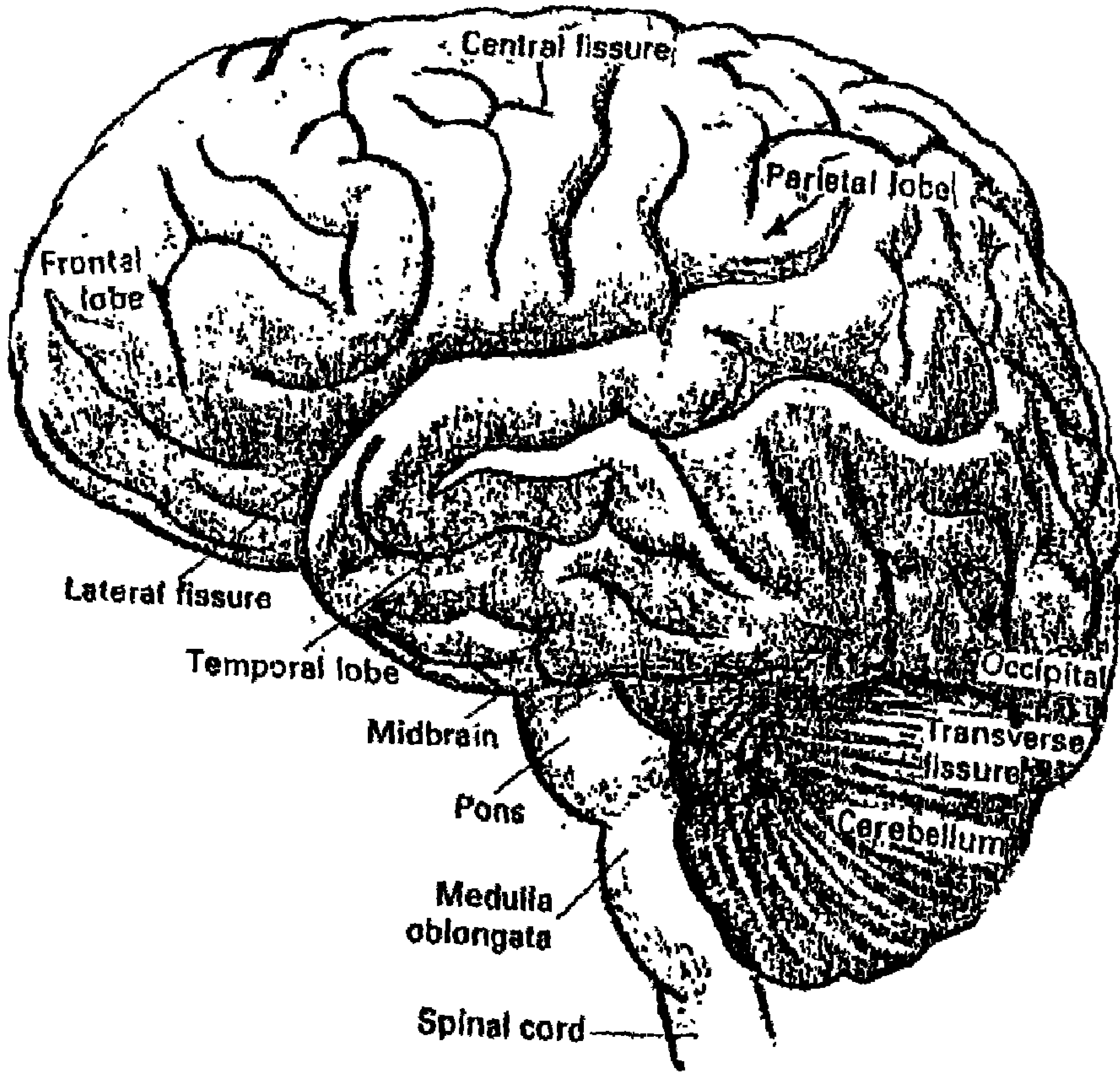
وتكون آلية فعلها (Mode of action) عن طريقة حالة ثابتة مـــن الكهربيـــة السالبة مع نفاذ محتوى الطاقة وعدم التوازن الأيونى و تكون الخلية العصبـــة والزوائد أكثر تأثيرا.

٣-بيريثيامين (Pyrithiamine) :

يسبب نقص الثيامين تلف الجسم الندبى و يصحبه نقص في نشاط إنزيم ترانس كينوليز (Trans kinolasc)

٤- مركب الددت (DDT) :

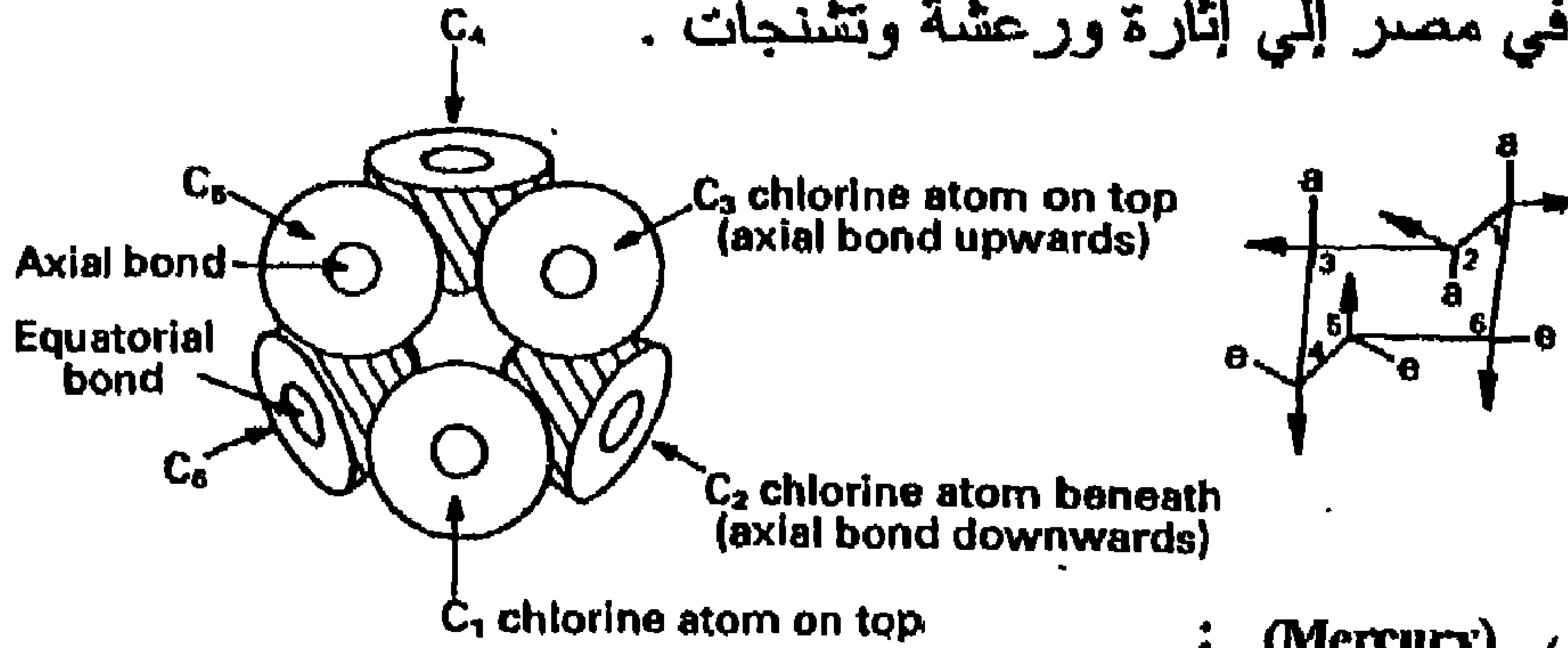
يؤدي التعرض المزمن لمركب الددت إلي ظهور تغيرات في خلايا القرن الأمامي (Anterior horn) والمخيخ (Cerebellum)، شكل رقم (١-٦) فيظهر بها تغيرات مع فقد خلايا بيركنج (Perking) مما يؤدى لرعشة وعدم توافق عضلي ونتش بالعضلة .



شكل رقم (١-٦) : رسم تخطيطي يوضح تركيب المخ

٥–اللندين (γ-isomer of Hexa Chloro cyclo Hexane : HCH :Lindane) :

يؤدى التعرض إلي مركب اللندين وهو إحدي مركبـــات الســيكلودايينات و كان يسمي بسادس كلوريد البنزين (Benzene Hexa Chloride : BHC) التي أنتشـو نطاق استخدامها و لفترة طويلة و بنطاق واســع علــي المســتوي العــالمي وخاصة في مصر إلي إثارة ورعشة وتشنجات .



٦–الزئبق (Mercury) :

يؤدى التعرض المزمن لتغيرات نفسية كما يترسب في كبســولة العيــن الأمامية مع رعشة خفيفة و اضطراب بالجهاز العصبي الــلاإرادى كزيــادة اللعاب . ويخترق ميثيل الزئبق المخ ويستقر بخلايا بيركنج والخلايا المحبيـة بالمخ ويؤدى التسمم لضمور بعض أماكن موضعية بالقشرة (FocaL attrophy) مع اضطراب حسي و اختلال الخطوة (Ataxia) ولعثمة الكـلام (Dysarthria) . كما يؤثر على الألياف الحسية اكثر من الألياف الحركية. كذلك يعرقل نفاذيــة الغشاء حيث يرتبط بمجاميع السلفهيدريل (SH) وهنا تتأثر الخلايــا الصغــيرة أكثر من الخلايا الكبيرة ربما لكبر نسبة الغشاء السيتوبلازمى .

٧–ثيوجلوكوز الذهب (Gold thioglucose):

يؤدى لتدمير إختياري ببعــض مجموعــات خلايــا الجــهاز العصبــي المركزي فيظهر الشلل لالتهاب الأعصاب الطرفية وتزع الميلين من خلايـــا شوان وبالمناطق التي يقل فيها العائق الدموي المخي كمـــا بـــالفئران الغــير مصابة بالسكر مما يوحي بمستقبلات جليكوزيدية في تحــت المــهاد (Sub-thalamus) و الضروري لترسيب الحديد في النواة مع الأخذ في الاعتبار أنـــه عقار مستخدم في علاج التهاب المفاصل و الجرعات الصغيرة منه تـــتركز في الليسوسوم مع تورم المخ و باستمرار التعرض ينتشـــر خـــلال القشـــرة الداخلية بالمخ (Inner cerebral cortex)

٢-الجهاز العصبي الطرفي (Peripheral Nervous system : PNS):

ويتكون الجهاز العصبي الطرفي (المحيطى) من :

٢-١-الأعصاب المخية (Cranial nerves) : و هي أثنـــي عشــرة زوج مـــن الأعصاب و تخرج من السطح السفلي للمخ ، شكل رقم (١-٧) توزع أغلبـها في منطقة الرأس و العنق باستثناء العصب العاشر :العصب الحـــائر (Vagus nerve) و الذي يمتد خلال تجويف الصدر و البطن و هي كمـــا بـــالترتيب التالي :

١-العصب الشمي (Olfactory nerve) والخاص بحاسة الشم.

٢-العصب البصري (Optic nerve) والخاص بحاسة البصر.

٣-العصب الحركي العيني (Oculomotor nerve) والخاص بحركة العين.

٤-العصب البكري (Trochlear nerve) والخاص بحركة العين.

٥-العصب التوئمي الثلاثي(Tri geminal nerve) والخاص بتغذية جلد الوجه والفم واللسان والأنف والجيوب الأنفية وتغذي الأسنان و عضلات المضغ بأعصاب حسية.

٦-العصب المبعد (Abducent nerve) والخاص بحركة العين.

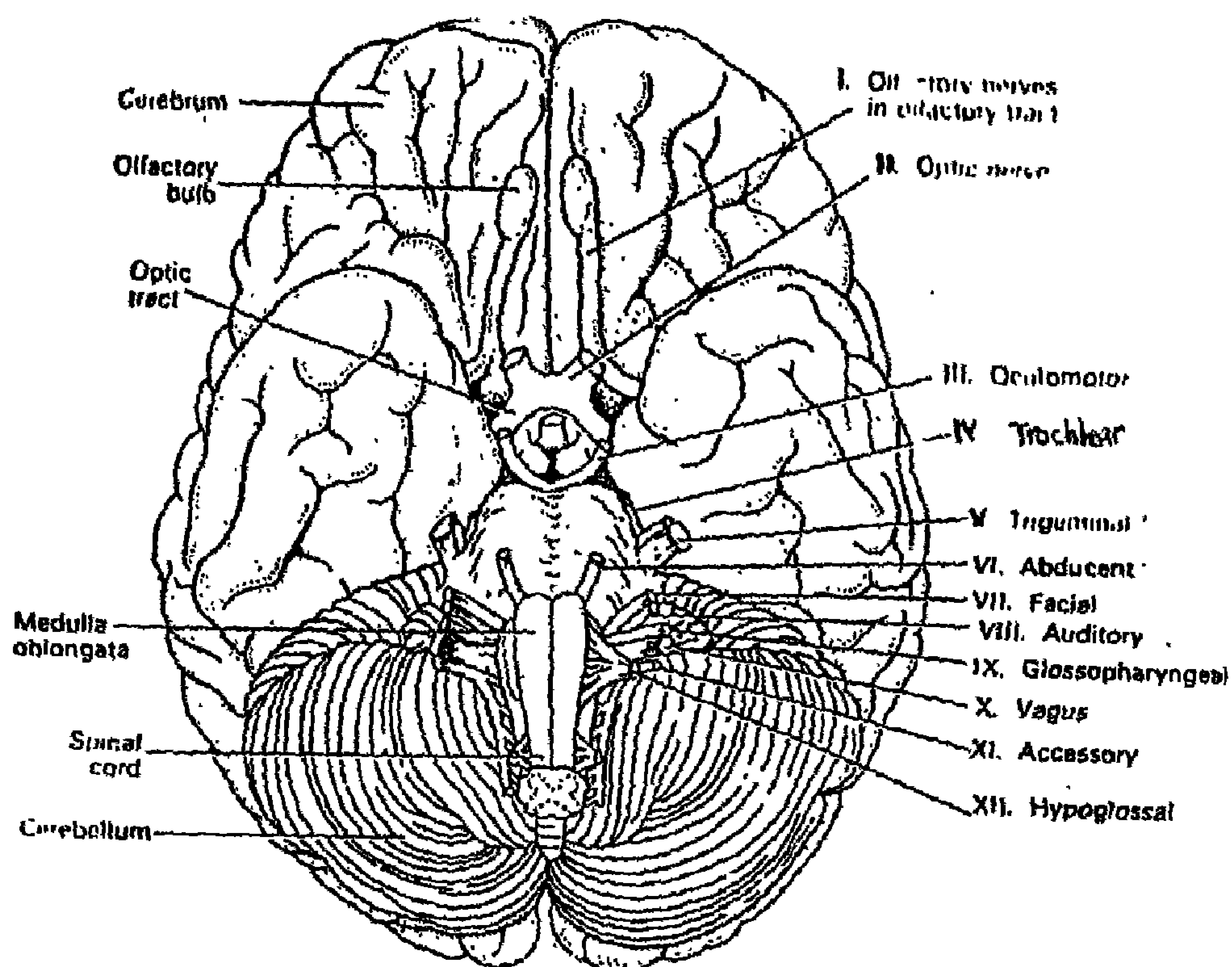
٧-العصب الوجهى (Facial nerve) و المغذي للعضلات الإرادية المتصلة بالوجه للتعبير عن المشاعر وحلمات التذوق بمقدمة اللسان و بعض الغدد اللعابية .

٨-العصب السمعي (Acoustic nerve) ويغذي الأذن الداخلية و يختص بحاسة السمع و الأتزان .

٩-العصب اللساني البلعومي (Glosso pharyngeal nerve) ويغذي حلمات التذوق بالجزء الخلفي من اللسان والغدد اللعابية التكفية وعضلات البلعوم .

١٠-العصب الحائر (Vagus nerve) ويغذي في الصدر: القلب(يقلل سرعة دقات القلب) والشعب الهوائية (يضيق الشعب الهوائية) و المعدة (فينشط حركتها وإفراز عصارتها) و الأمعاء الدقيقة (فينشط حركتها وإفراز عصارتها) و مقدمة القولون وإفراغ العصارة المرارية .

١١-العصب الإضافي (Accessory nerve) و يغذي بعض عضلات العنق .
١٢-العصب تحت اللساني (Hypoglossal nerve) و يغذي عضلات اللسان .



<u>شكل رقم (١-٨)</u> : أماكن خروج الأعصاب المخية من السطح السفلي للمخ

٢-٢-الأعصاب الشوكية (Spinal nerves) :

وهي أحدي و ثلاثون زوجا من الأعصاب و تخرج من الحبل الشـــوكي و هي :

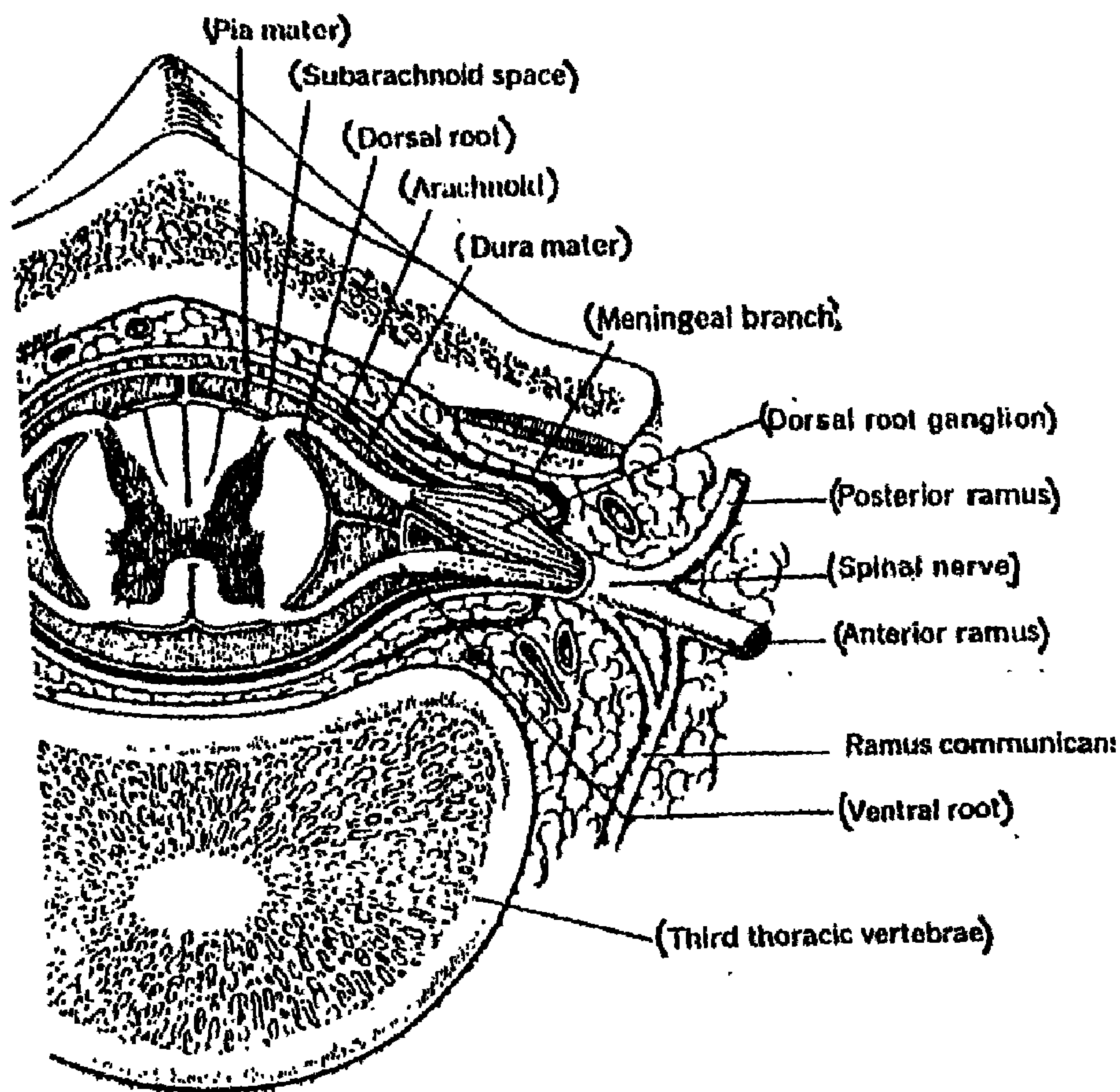
١-الأعصاب العنقية (Cervical nerves) عددها ثمانية أزواج تغذي منطقة العنق
٢-الأعصاب الصدرية (Thoracic nerves) وعددها أثني عشرة زوجا من الأعصاب و تغذي منطقة الصدر .
٣-الأعصاب القطنية (Lumber nerves) و عددها خمسة أزواج من الأعصاب و تغذي المنطقة القطنية.
٤-الأعصاب العجزية (Sacral nerves) و عددها خمسة أزواج من الأعصاب و تغذي المنطقة العجزية .
٥-الأعصاب العصعصية (Coccygeal nerves) وهي زوج واحد من الأعصاب.

وينبثق كل عصب من الأعصاب الشوكية من الحبل الشوكي من جذريـــن وهما ، شكل رقم (١-٨) :

الجذر الأمامي (Anterior root) : و يحتوي علي ألياف عصبية حركية صادرة (Efferent motor تخرج من الحبل الشوكي .

الجذر الخلفي (Posterior root) : و يحتوي علي ألياف عصبية حسية واردة (Afferent sensory) تدخل إلي الحبل الشوكي و يحتوي الجذر الخلفي علي عقدة عصبية تسمي بالعقدة العصبية الظهرية خلاياها العصبية تمتد منها فروع إلي سطح الجسم أو إلي داخله لتتلامس مع المستقبلات الحسية بينما تمتد فروع منها

لداخل الحبل الشوكي حاملة السيالات العصبية (Nerve impulses) الواردة من المستقبلات الحسية.



شكل رقم (١-٨) : الجذور الأمامية و الخلفية المنبثقة من الحبل الشوكي و العقد العصبية الظهرية

و تتكون خمسة ضفائر عصبية من خلال تلامـــس فــروع أعصـــاب معينة بالقرب من مناطق معينة وهي ، شكل رقم (١-٩) :

١-الضفيرة العنقية (Cervical plexus) و تغذي مناطق الجلد في الرأس و العنق و الصدر و بعض عضلات العنق و الحجاب الحاجز وتخرج من منبت الذراع .

٢-الضفيرة العضدية (Brachial plexus) و تغذي الذراع و مناطق بالصدر و العنق وتخرج من منبت الذراع .

٣-الضفيرة القطنية (Lumbar plexus) وتغذي الجلد و العضلات السفلي من الجدار الأمامي للبطن و الأعضاء التناسلية الخارجية و بعض عضلات و مناطق الجلد في الساق و تنبت من منبت الساق .

٤-الضفيرة العجزية (Brachial plexus) و تغذي باقي الساق و الأرداف (Buttocks) و الجزء السفلي من الحوض : العجان (Perineum) و تنبت من منبت الساق .

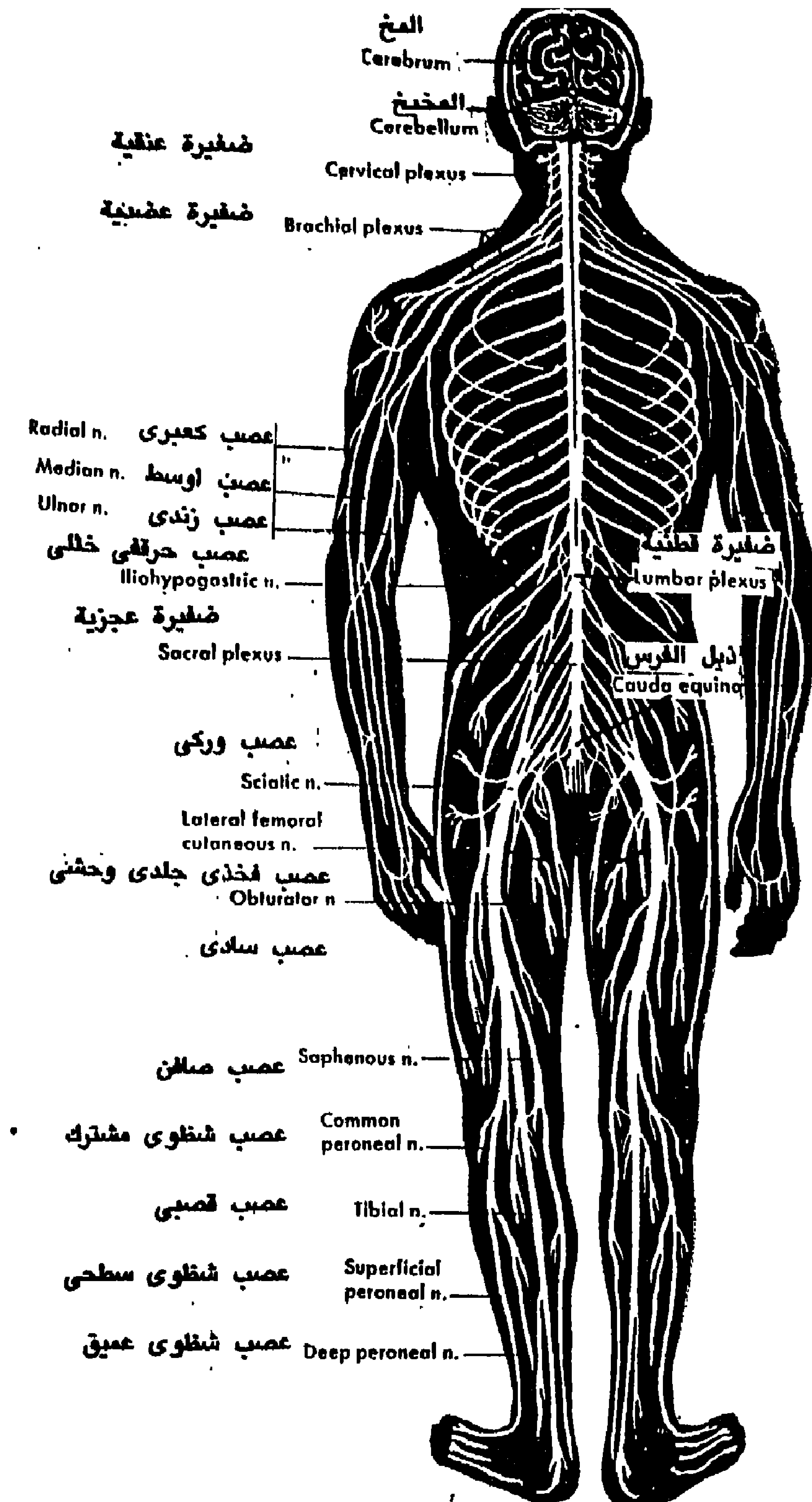
٥-الضفيرة العصعصية (Coccygeal plexus) و تغذي عضلة الرفع الشـرجية (Levator ani) و مناطق من جلد العجان .

بينما ينقسم الجهاز العصبي وظيفيا من الناحية الفسيولوجية إلى :

١-جهاز عصبي طرفي إرادي(Somatic Peripheral Nervous System) :

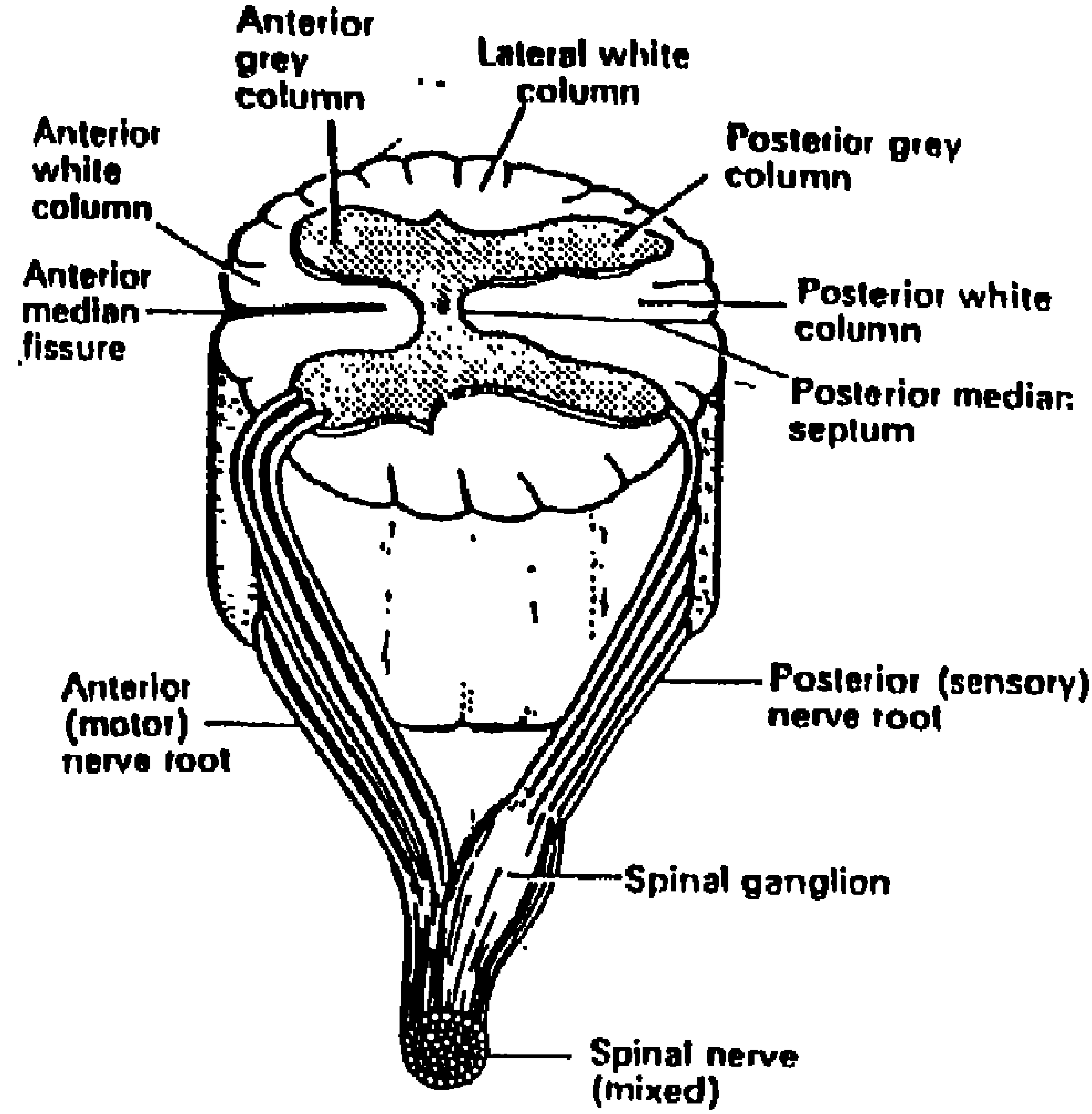
و وظيفته التحكم الحسي و يختص بحركة الكائن و تفاعله مـــع البيئـــة المحيطة و أستجابته لمؤثراتها كتحريك أعضاء الجسم أثناء الجري و المشـــي والكلام و...... طبقا لتفكير ورغبات الإنسان و كما يتراءى له .

ويتكون من أعصاب منشأها خلايا القرن الأمامي المحركة (Motor anterior horn cells) في الحبل الشوكي ، شكل رقم (١-١٠) و تشمل :



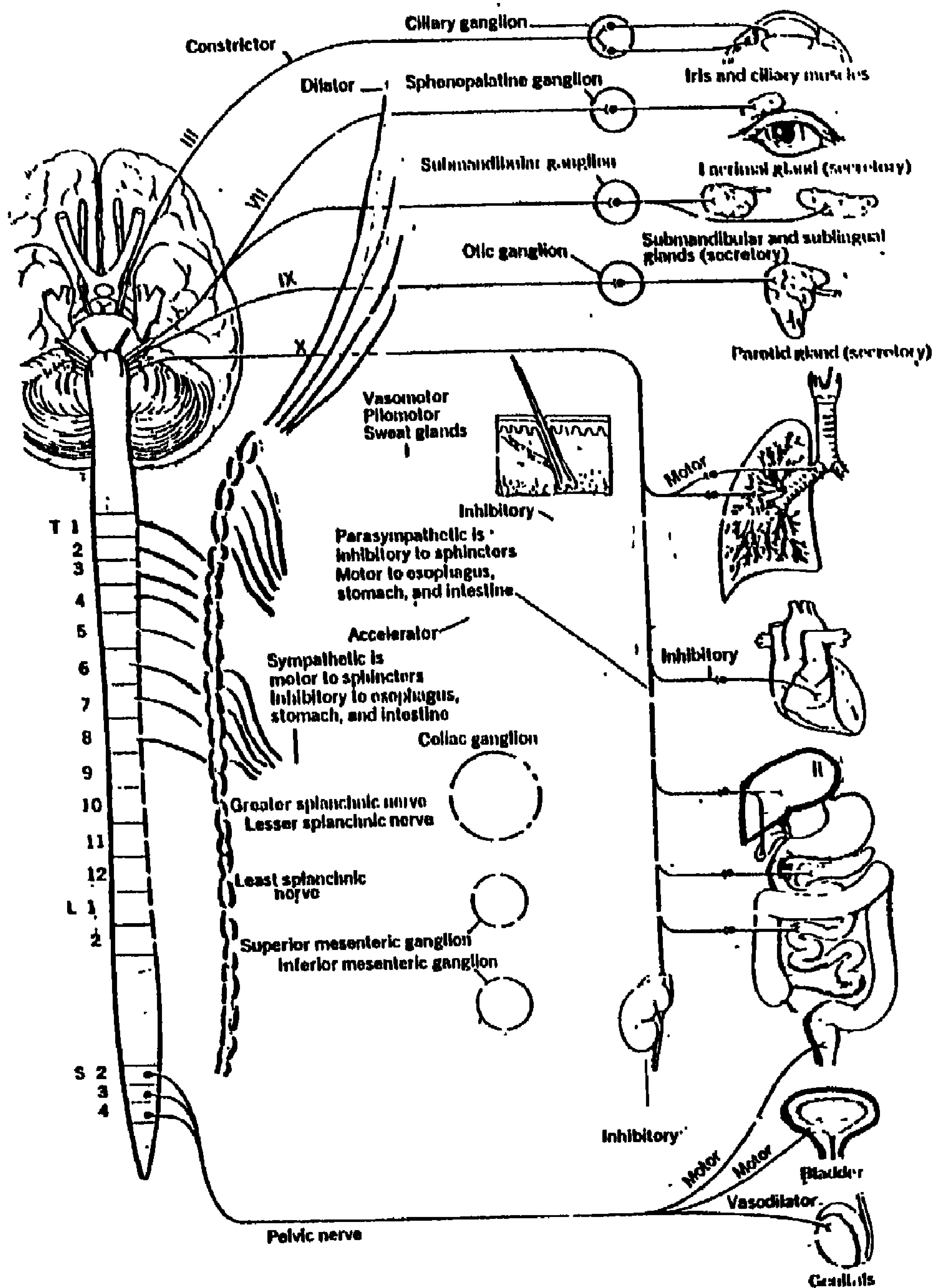
شكل رقم (١-١٠): الضفائر العصبية و المناطق المتغذية بها

• الألياف العصبية المحركة : المصدرة (Efferent nerve cells): و التي تنقل الإستجابة : الأوامر من المخ للغدد والعضلات الإرادية شكل رقم (١-١١)



شكل رقم (١-١٠):منشأ الأعصاب من خلايا القرن الأمامي المحركة بالحبل الشوكي

• لألياف العصبية الحسية : الموردة (Afferent nerve cells): و التي تنقل المعلومات كإحساس الكائن بالمؤثرات الخارجية من أعضاء الحس ونهايات العصب إلى الجهاز المركزي العصبي حيث تتأثر كثيرا بالسموم خاصة السموم البيروثرويدية ومركب الددت لتداخلها في وظيفتها وهو ما يقود لإنقباضات شديدة .



شكل رقم (١-١١) : الوظائف المختلفة والمتحكم فيها الجهاز العصبي الإرادي

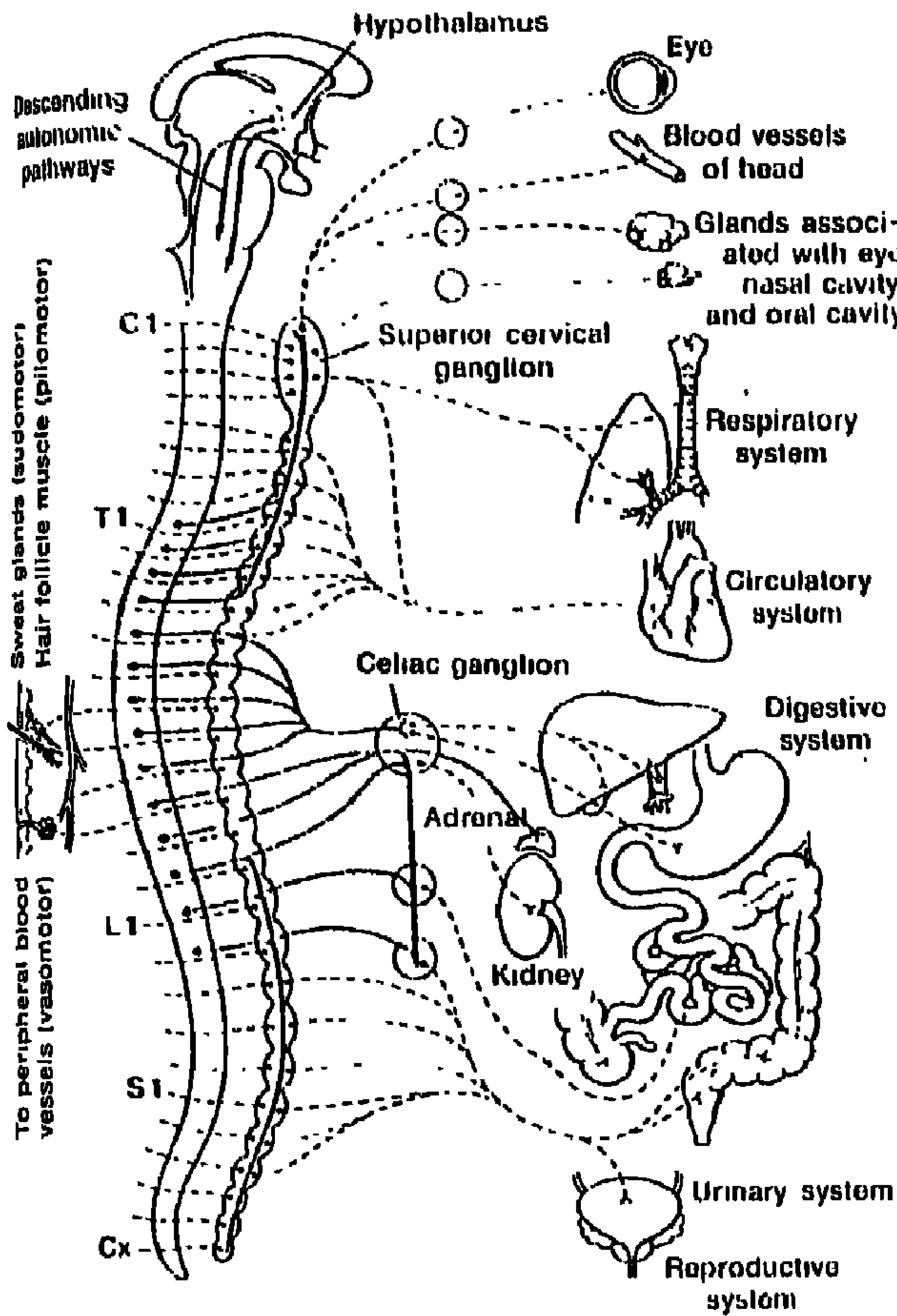
٢-جهاز عصبي طرفي لاإرادي(Autonomic peripheral Nervous System):

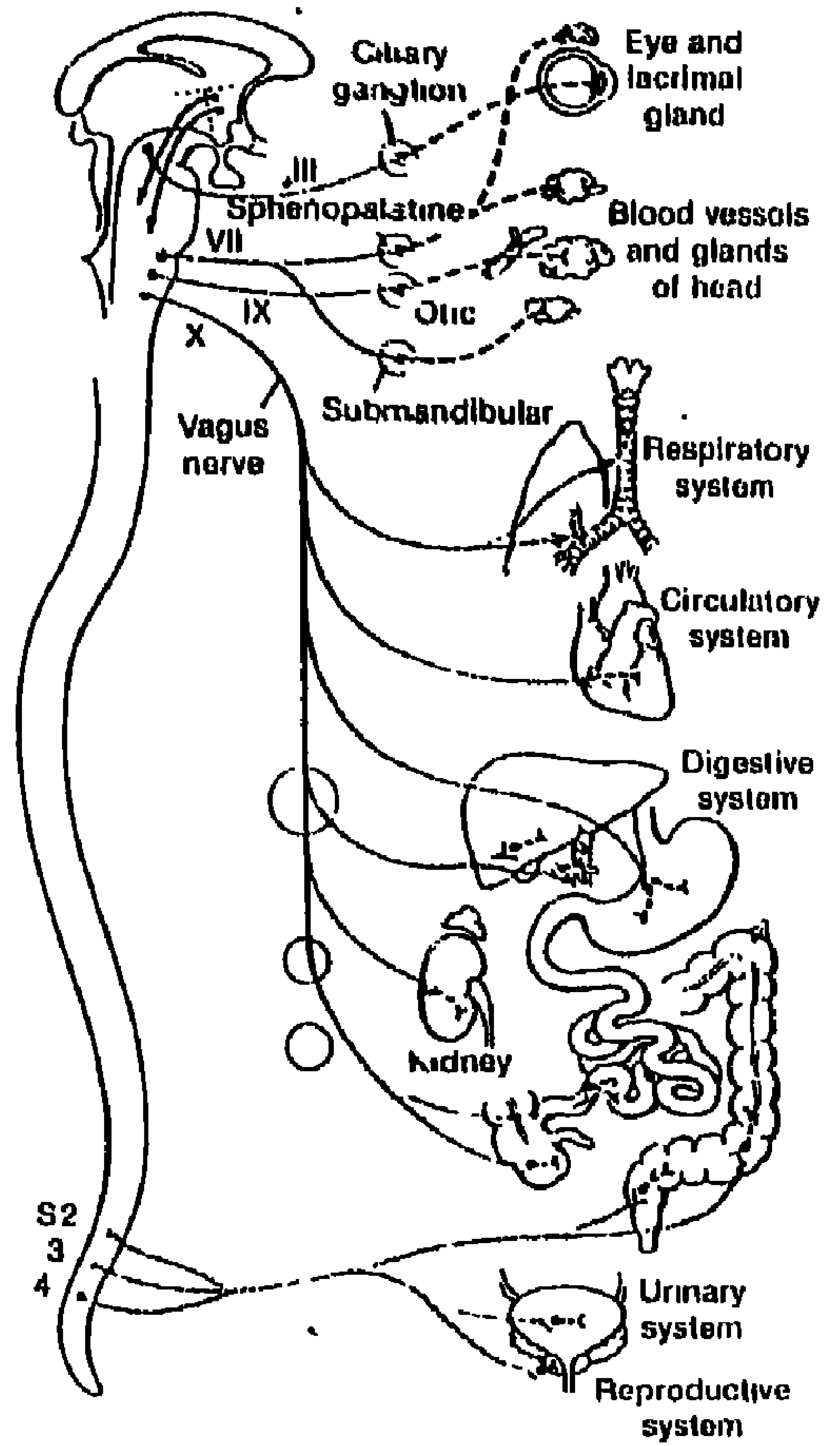
و وظيفته تختص بحركة العضلات المتصلة بالأجهزة والأعضاء الداخلية كالقلب والرئتين و الأوعية الدموية والكليتين ، شكل رقم (١-١٢).
و يعمل هذا الجهاز بصورة تلقائية دون تدخل الإرادة فيه و إن تأثر بحالة الإنسان النفسية من أحاسيس و مشاعر حتى لا تستنفذ جزء كبير من طاقته العقلية و جهده الفكري .

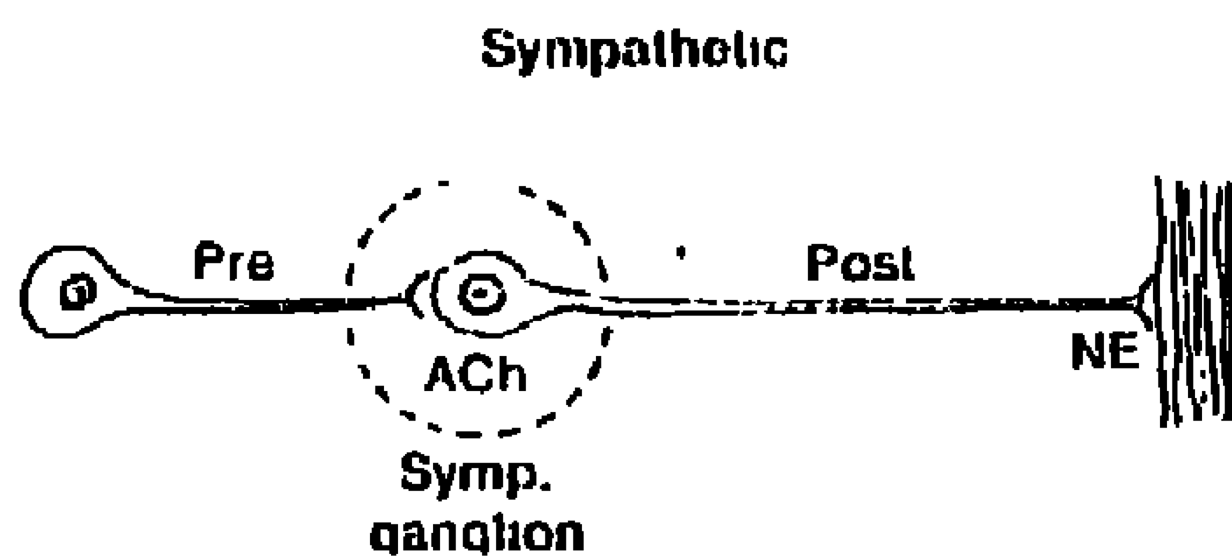
وينقسم الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي إلى قسمين حيث يكون فعلهما متضاد لبعضهما وليس في مقدرة الكائن التحكم أو السيطرة عليهما وهما :

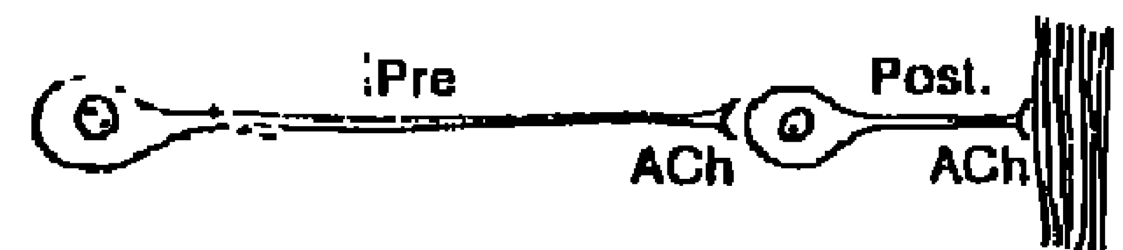
٢-١-جهاز عصبي طرفي لاإرادي سمبثاوي(Sympathetic Autonomic P.N.S)

وتخرج خلاياه (neurons) من المناطق الصدرية و القطنية (Lumbar) من الحبل الشوكي .
ويمتاز :
أ- بكبر العقد العصبية المرتبة بسلسلة خارج الجهاز العصبي المركزي .
ب-محاور العقد العصبية الخلفية(Post ganglion axons) طويلة جدا و التي تزيد من سرعة ضربات القلب وتقلل من حركة ونشاط الجهاز الهضمي
ج-مادة التوصيل أو الناقل الكيميائي الوسيط (Chemical mediator) بالشبك العصبة الكولينية(Cholinergic) هو الأسيتيل كولين (Acetyl Choline: A Ch) وذلك عند اتصالها بالغدد العرقية عدا ذلك يكون الوسيط الكيميائي الناقل بالشبك الأدرينالية (Adrenalergic) هو الأدرينالين (Adrenaline) وهو ما يحدث عند إنبساط العين و إنقباض المثانة .



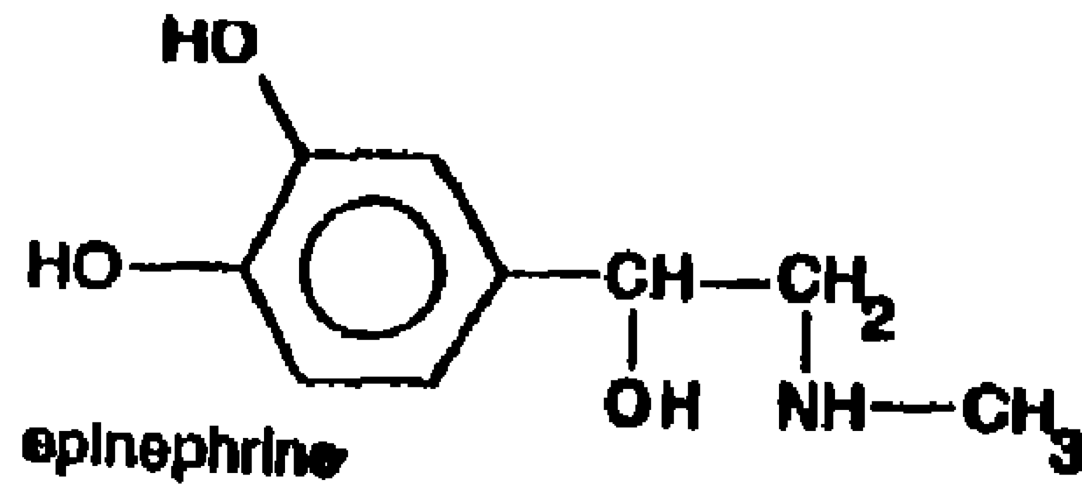


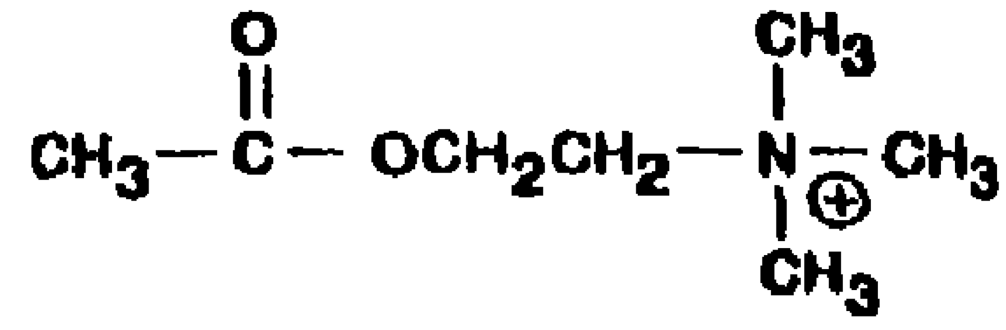




شكل رقم(١-١٢) : الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي (autonomic P.N.S.)

حيث المسارات العصبية الباراسمبثاوية الناشئة من الأقسام المخية و العجزية تكون العقد العصبية (ganglia) قريبه من العضو الذي تغذية. وصلات الخلايا السمبثاوية خلال العقد بالجذع السمبثاوي تنشا من الأجزاء الصدرية و القطنية بالحبل الشوكي





(Adrinaline)أدرينالين   (Acetyl choline : A.Ch.) أسيتيل كولين

و ينشط الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي السيمبثاوي الأعضاء المتضمنة في العمليات المحتاج إليها لتنفيذ العمل الطبيعي(PhysicaL work) والمعبر عنها بثلاث حروف (fight :fear :flight : f f f) فهي المهام الأساسية له.

والنشاط العصبي السيمبثاوى منعكس فعند تنبيه الوظيفة القلبية مثلا : كرونوتروبي (chronotropy : التردد frequency) وكذلك الانتروبي (Energy : force= Inotropy) و التي تزيد من وظيفة الرئة فتؤدى لزيادة أخذ الأكسيجين و بالتالي تزداد الدورة الدموية خلال العضلات الهيكلية (fight/الطيران flight)

كذلك يؤثر على خفض (depresses) النشاط الهضمي وتنشيط إنفراد الإبينفرين (Epinephrine) من غدة الأدرينال . وبهذه الكيفية فإن الجهاز السمبثاوى يحافظ ويصون الفعل السريع للاستجابات العصبية لتمتد أكثر لأستجابات هرمونية بطيئة ، شكل رقم (١-١٣) .

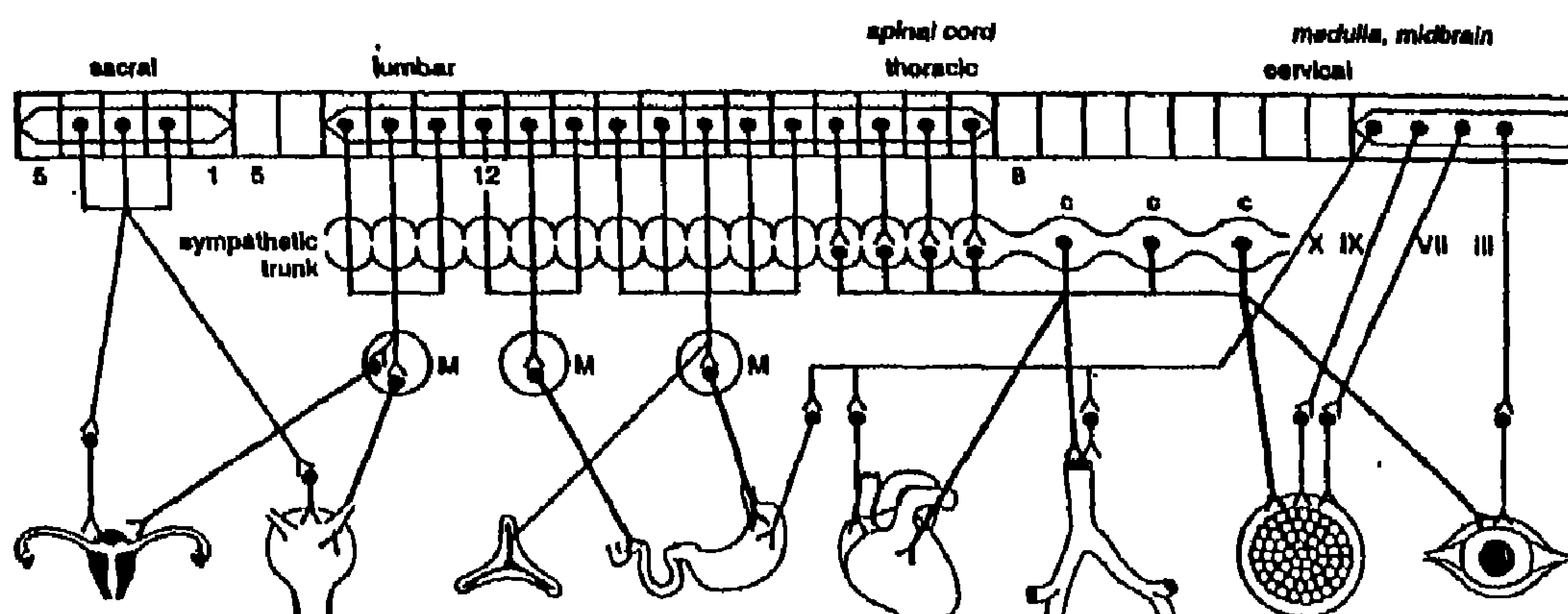
٢-٢- الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادى الباراسمبثاوى (Para sympathetic (Autonomic) P.N.S) :

ويظهر من الأقسام المخية و العجزية(Sacral) وهي العقد العصبية الخلفية (Post ganglionic nodes) وهى عقد صغيرة ومبعثرة بأماكن متفرقة من الجسم حيث الأعضاء المختلفة . وتؤدى لسرعة ضربات القلب وزيادة نشاط الجهاز الهضمي و انقباض العين و انبساط المثانة .

ونظام التوصيل بها كوليني (Cholinergic) ومادة التوصيل بها الأسيتيل كولين . ويلعب دورة أساسا خلال فترات الراحة (During rest) عندما تنبه أعضاء الهضم على سبيل المثال . أما التنبيه الزائد له نتيجة التعرض للسموم و الملوثات العصبية(Neuro poisons & toxicant) فتسبب زيادة العرق (Sweating)

وسيولة اللعاب (Salivation) وخفض ضغط الدم .

ويلاحظ أن الاتصالات الكولونية (Cholinergic) بالفقريات ليست متماثلـــة الأستجابة بالنسبة للسموم حيث تختلف من حيث طبيعة المســتقبل (Receptors nature) فهي إما : ..



effects of the sympathetic and parasympathetic on:

uterine muscle	bladder	adrenal medulla	GI tract	heart	bronchi	salivary glands	eyes
contraction	*detrusor* contraction	release of epinephrine and norepinephrine	*smooth muscle* contraction	decrease in sinus frequency	contraction of smooth muscles	increase in serous secretion	contraction of sphincter m. (miosis)
contraction (α)	relaxation (β)	effect of epinephrine and norepinephrine	relaxation (α,β)	decrease in contraction intensity	increase in bronchial secretion	increase in viscous secretion (α)	contraction of ciliaris m. (myopia)
relaxation (β)	*sphincter muscle* contraction (α)		*sphincter muscle* relaxation	decrease in AV impulse conduction	relaxation of smooth muscle (β)		contraction of dil. pupil. (α) (mydriasis)
	relaxation		contraction (α)	increase in sinus frequency (β)			
				increase in contraction intensity (β)			
				increase in speed of impulse conduction (β)			

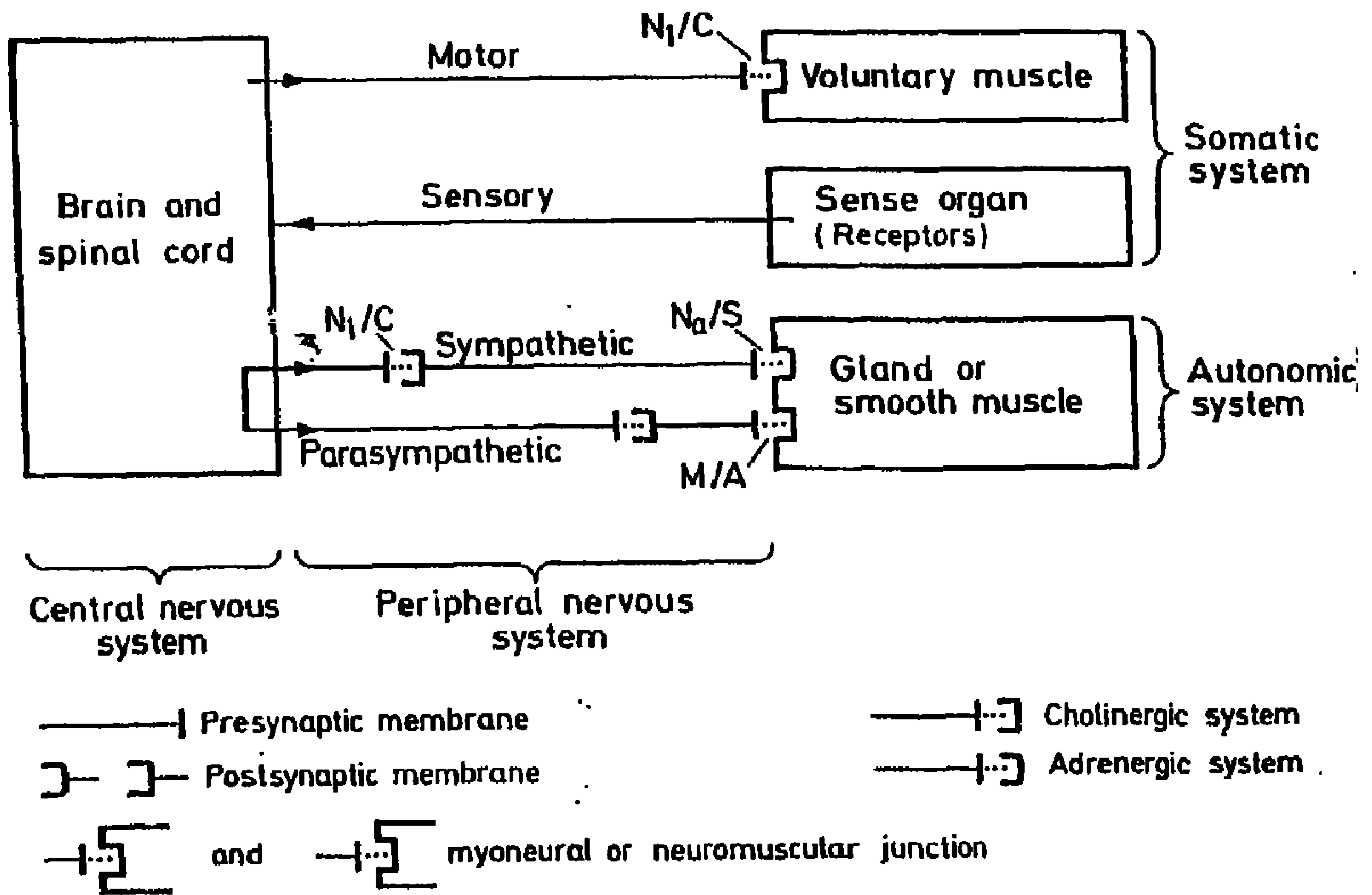
شكل رقم(١-١٣): التأثيرات السيمبثاوية والبارا سيمبثاوية

أ- مواقع كولونية تنبه بالنيكوتين(Nicotine):

مثل الأتصـــالات العصبيـــة العضليـــة والعقـــد الباراسـمبثاوية وتســـمى الأعراض الناتجة عنها بالأعراض النيكوتينية(Nicotinic symptoms) كانقبـــاض العضلات(Muscle convulsions) والشلل (Paralysis) و(Fasciculation)

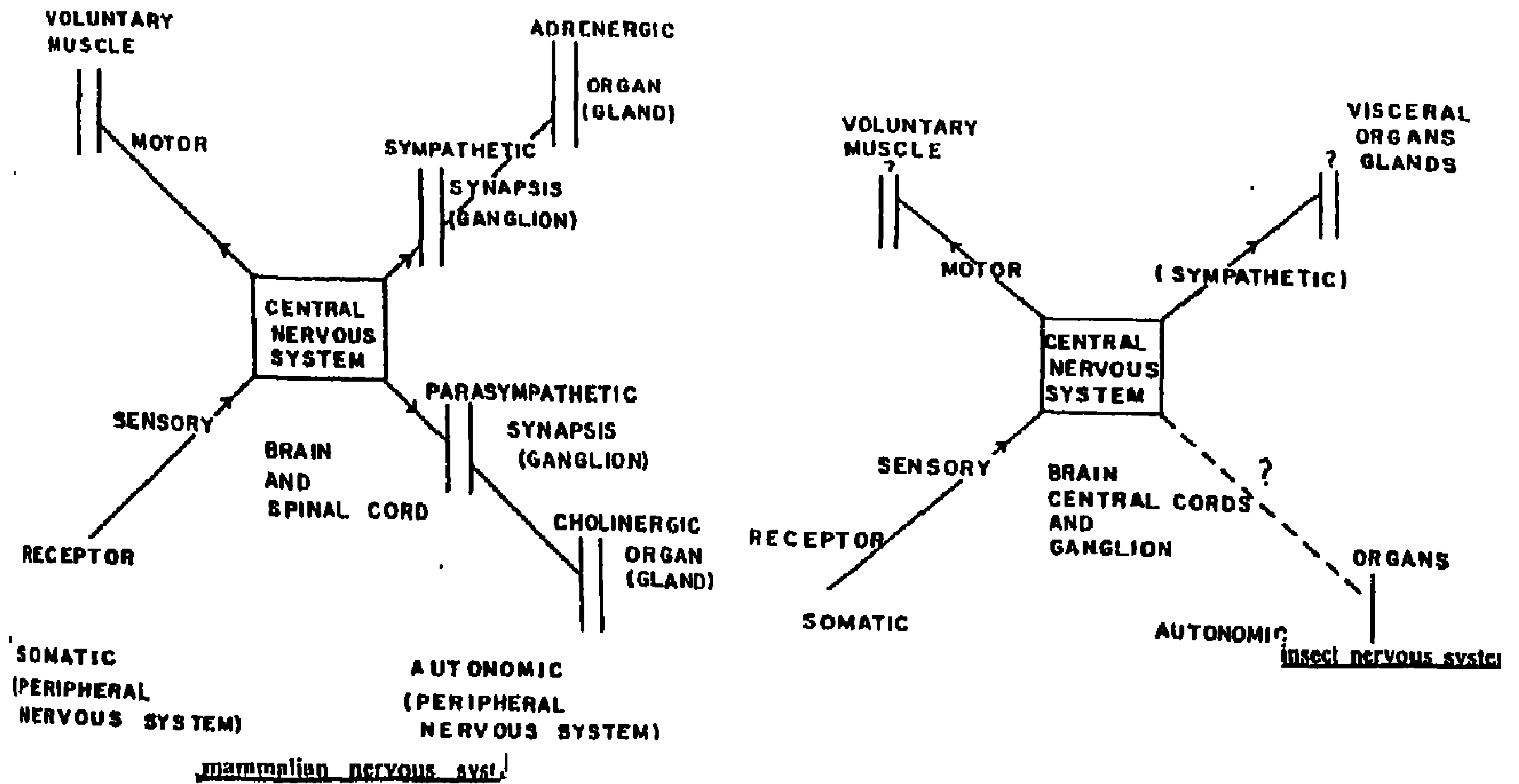
ب- مواقع كولونية تنبهه بالمسكرين (Musscarine) :

مثل الأتصال المصدر العصبي . وتســـمى الأعــراض الناتجـــة عنـــها بالأعراض المسكر نية (Muscarinic Symptoms) مثل التـــأثير علـــى القلـــب و انقباض حدقة العين (Constriction of pupils : meiosis) والتبول وسيولة اللعـــاب والقيء (Vomiting) و الإسهال (Diarrhea) و زيادة الإفرازات في القناة التنفســية و التقلص الشعبي(Bronchospasm) : الأزما(Asthma) وزرقة :سيانوسيس لنقص الأكسيجين (Cyanosis & oxygen deficiency) .



شكل رقم (١-١٤) : رسم تخطيطي لمناطق النقل بالجهاز العصبي

أما الجهاز العصبي بالحشرات ومفصليات الأرجل فيختلف كثيرا في عدة نقاط . فلا توجد معلومات دقيقة عن الناقل العصبي اللاإرادي بالحشرات والمسمى غالبا ب (Somatogastric). كما لا توجد إيضاحات بأنهما قسمان مقارنة بالثدييات . فالجهاز العصبي المركزي (بالحشرات مثلا) من الناحية الفسيولوجية يتضمن نظام لا إرادي بارا سيمبثاوى من حيث التركيب والانتقال فالمخ يتضمن العقد العصبية التحت مرئية (الصدرية والبطنية و التي قد تكون مندمجة كما في الذباب أو قد تكون منفصلة كما بالصرصار) و لا يوجد نقل كيماوي كوليني بالجهاز العصبي الطرفي كما لا يوجد جهاز لا إرادي (Autonomic system) واضح حيث تتحكم فيه الهرمونات كما لا توجد به عقد عصبيه بالجهاز العصبي الطرفي . كذلك لا توجد مواد كيماوية لنقل الاستجابة المتنوعة بالجهاز العصبي المركزي سوى الأسيتيل كولين ، شكل رقم (١-١٥) .



شكل رقم (١-١٥):تخطيط لمقارنة الجهاز العصبي بالثدييات والحشرات

الباب الثاني

استجابة الجهاز العصبي غير تام النمو للسموم والملوثات البيئية

إستجابة الجهاز العصبي غير تام النمو للسموم

يرجع التفاوت في مدى تأثر بعض مناطق المخ عن غيرها من السموم إلى:

أ- الاختلاف في الحساسية الاختيارية (Selective Sensitivity) تجاه بعض السموم لأنواع مختلفة من الخلايا العصبية وذلك لوجود اختلاف جوهري في تركيب الخلية و بالتالي التركيب الكيميائي الحيوي و الوظيفي لكل منها (نظرية فوجنر) .

ب- عدد من المساحات التشريحية بالمخ لها ميل للتخريب نتيجة لاختلاف توزيع الأوعية الدموية بها أي لاختلاف توزيع التغذية الدموية من منطقة لأخرى (نظرية أسبيليدز)

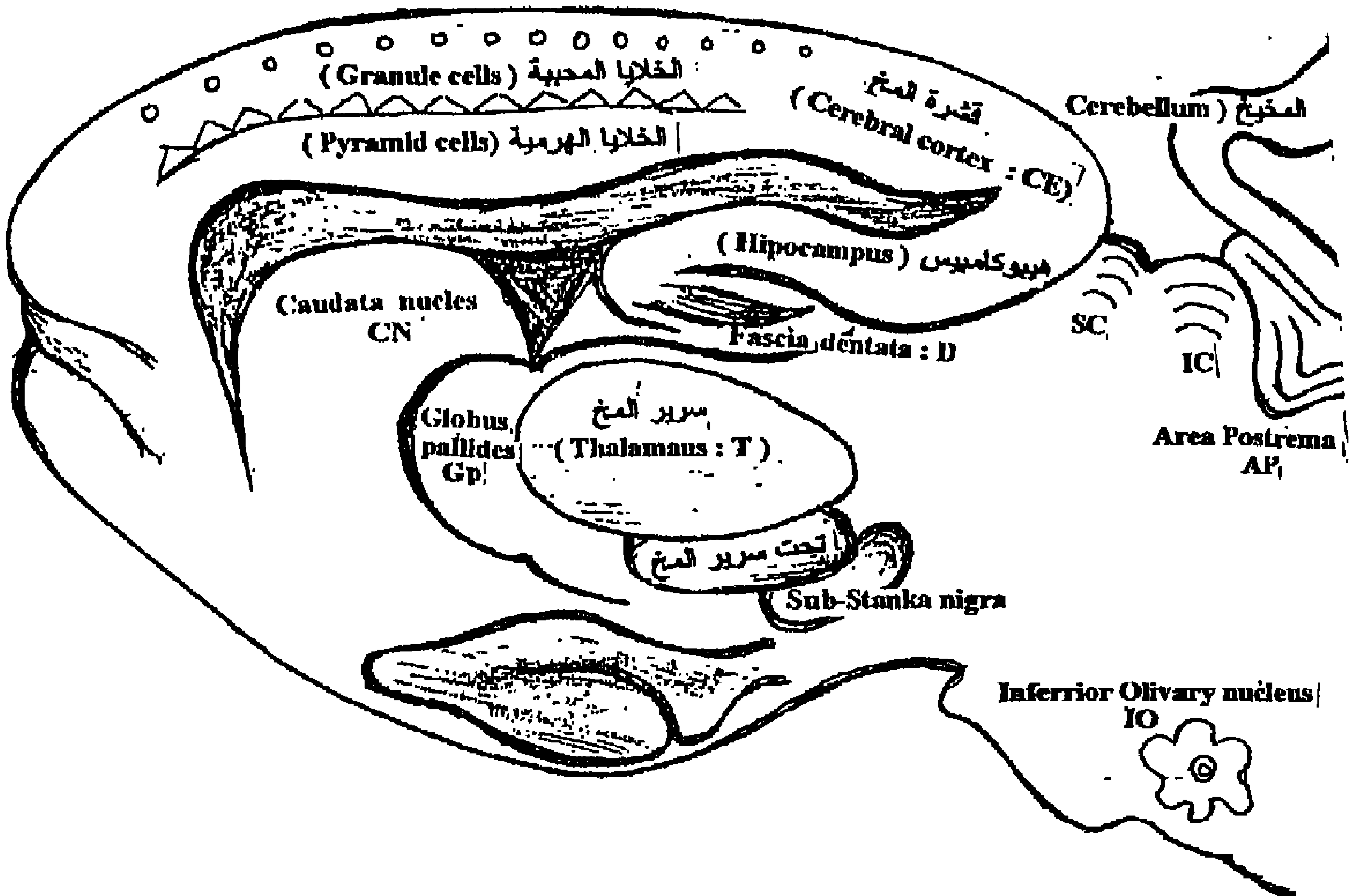
ج-مدى درجة تأثير هذه السموم على مدى درجة اكتمال نمو المخ أي اكتمال العائق الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) ويشمل ذلك أيضا خلايا الجليا للأوعية الدموية وتجمع الزوائد ومحاور الخلايا ومدى نمو الشعيرات والميلين بالأعصاب الرئيسية .

ففي المخ الغير كامل التطور (ناقص التطور) أو بالمبتسرين (Immature N .S) يكون الحاجز الدموي المخي غير فعال ويمسح بمرور بعض السموم للمخ ثم تراكمها الحيوي بها (Bio accumulation) وتحدث تأثيرها على الجهاز العصبي المركزي (كأملاح الرصاص الغير عضوية) في حين أنه بالبالغين نجدها تؤثر على الجهاز العصبي الطرفي .

و تختلف شكل إصابة المخ بالمبتسرين بالأنوكسيك أنوكسيا (Anoxic anoxia) عن الأنوكسيا الناتجة من التسمم الخلوي فلا تتأثر القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) والمخيخ (Cerebellum) بينما تتأثر الوصلات المتجهة للمخ كذلك منطقة القشرة الداخلية .

والتهاب المخ المبتسر نتيجة الأنوكسيا يؤدى لتلف و ضمور عدد كبير من الخلايا يمتد بقاعدة المخ (Lateral thalamic atrophy) مع بقاء القشرة الخارجية سليمة كما يظهر التلف على العقد العصبية و الهيبوكامبيس (Hypocampus) .

أما المخ بالبالغين فإن أعاقة الإستعادة الخلوية بـــالجلوكوز تؤثـــر علـــى القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) والمخ و الـــهيبوكامبيس (Hypocampus) وأكثر خلاياه حساسية لنقص الأكسيجين هي القشرة المخية ثم خلايا الطبقـــة الرابعة بالقشرة المخية الداخلية (ذات الإتصال الكبير بالجـــهاز العصبـــي) تكون أكثر تأثرا بينما تكون الخلايا الهرميـــة(Pyramid cells) أكـــثر مقاومـــة للأنوكسيا (للسموم و الملوثات البيئية) وتقل الحساسية تدريجيا بخلايا بـــيركنج (Purking) يليها الخلايا الحبيبية (Granule cells : g) فجسم جولجي ، شكل رقـم (٢-١) .

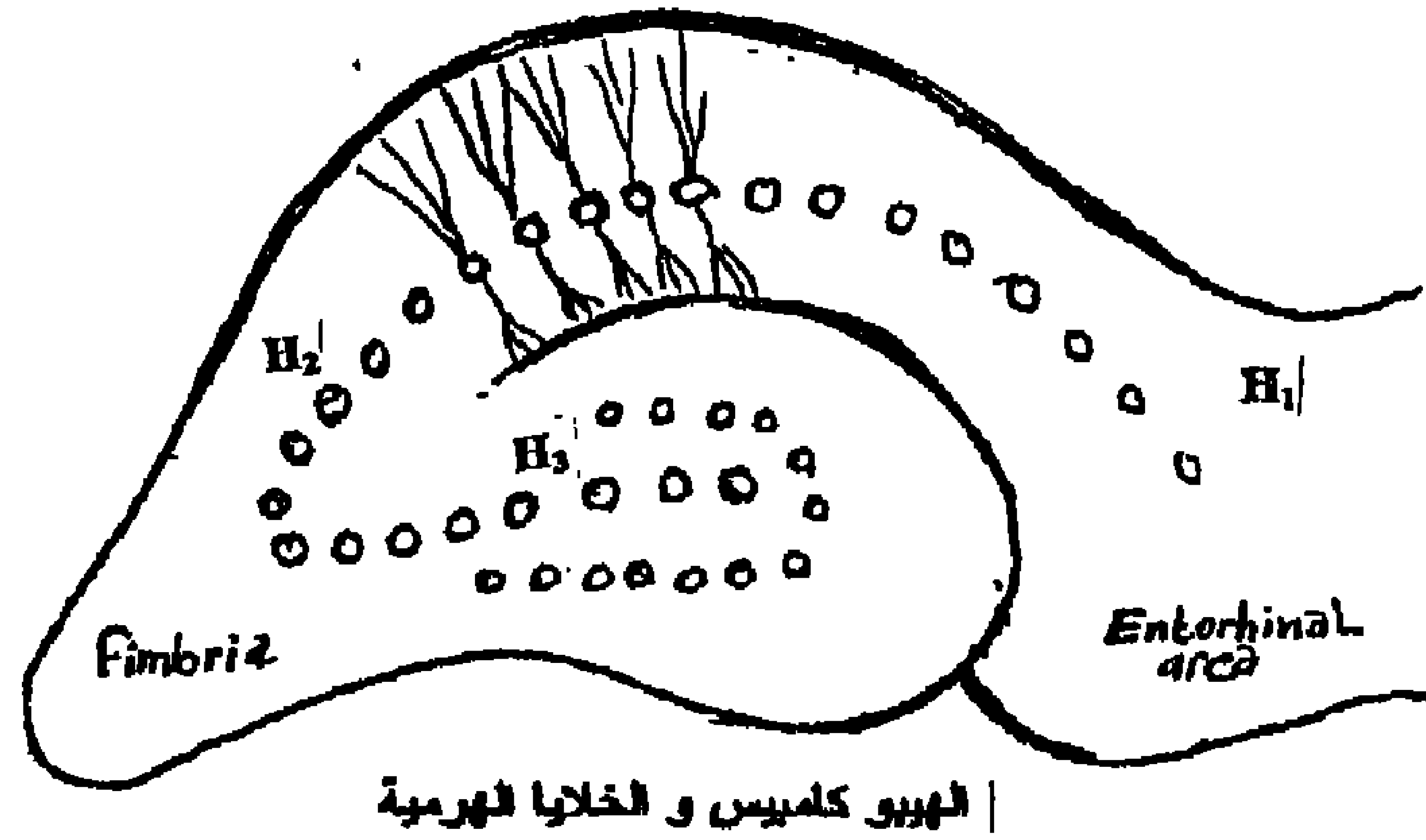


شكل رقم (٢-١) :المساحات ذات الإختيارية العالية الحساسية للسموم و الملوثات البيئية

أما خلايا الهيبوكامبيس فتكون الخلايا الهرمية بالمنطقة (H 1) والمحتوية على الزنك ، شكل رقم (٢-٢) أكثر حساسية تليها المنطقة (H 3) ثم المنطقة الجنينية (Fascia dentata : D) ثم المنطقة الزيتونية السفلي (Inferrior Olivary nucleous : IO) .

وعموما فالخلايا ذات الحجم الصغير والغنية بالزوائد أكثر تأثرا بالأنوكسيا بينما الخلايا ذات الذيل (المحور) الطويل قليلة الزوائد أقل حساسية وتأثرا . و بإستمرار الأنوكسيا لمدة طويلة يحدث تلف للعقد القاعدية ونواه تحت الثاليا (Sub-stanka nigra : SN) .

ونقص التغذية الدموية ذات الإنقطاع السريع للدم تؤدى لتأثر قاعدة المخ (الكوليلجولاس السفلى والنواة الزيتونيه السفلى(Inferrior Olivary nucleous : IO) بينما تسبب الأنوكسيا المتكررة تلف المادة البيضاء .



الهيبو كامبيس و الخلايا الهرمية

شكل رقم (٢-٢) : المساحات ذات السمية الإختياريه من حيث الحساسية لجزيئات السموم والملوثات البيئية

ويكون التلف غير قابل للإصلاح بموت الخلية فلا تتناسخ ومع ذلك يستعيد الكائن نشاطه و وظائفه (Reversibility of damage) أي إمكانية زوال التلف حتى يمكن للخلايا الأخرى أن تؤدى نفس الوظائف فلا يحدث فقد للوظيفة إلا بموت مجموعة كبيرة متخصصة من الخلايا (وحدة عصبية مخية) فموت وحدة عصبية مخية يكسب خلايا وحدة أخرى نفس وظيفتها لتساعد على تنظيم الوظيفة العصبية لها .

وفى بعض الحالات تفشل التعويضات السابقة لموت الخلية كما بالتدمير المساحي (Massive damage) الممتد بمنطقة الوحدات العصبية فتفقد وظيفتها وهنا تمتد تفاعلات السمية حيث يتم تمثيل المركب أو تغير مكونات الخلية بفعل المركب .

وفى حالة عدم موت الخلية فإن رد الفعل العصبي قد يكون ضار لكنه قابل للزوال عندما يكون تأثيره مرتبط بميكانيكية نشاطه ، فكثير من عقاقير التنفس تسبب تغيرات في التوصيل العصبي :

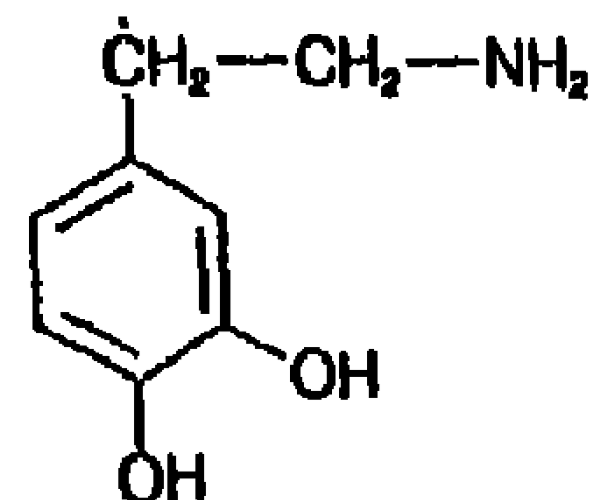
أ- فقد يعمل هو نفسه كموصل ضعيف أو يسد الطريق أمام الموصل الطبيعي الكيميائي .

ب-أو يؤثر على تركيز أو تخليق أو تخزين أو إفراز المواد الموصلة أو أعادتها بعد استعمالها عن طريق إعاقة نشاطها أنزيميا وغالبا ما تحدث بمناطق الجهاز العصبي المركزي المحتوية على تركيزات عالية من الأمينات الحيوية مثل السيروتونين و النور إبينفرين و الدوبامين و الأسيتيل كولين و جاما- أمينو بيوتريك وكذلك مثبطات التأكسد أحادية الأمين و مثبطات أنزيم الكولين أستيريز (مثل جزيئات السموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية) و الفنيوثيازين .

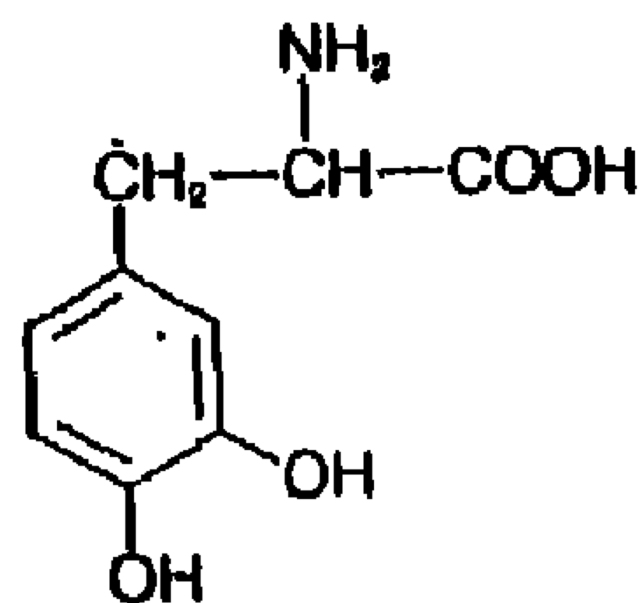
ج- تؤثر مواد التخدير على الأعصاب عن طريق تأثير قابل للزوال على غشاء الخلية المثار كهربيا .

د- عند التعرض فوق العادي للمذيبات الصناعية تسبب حالة إكتئاب عام يصيب الجهاز العصبي المركزي ، فمذيبات الدهون مثل الكحولات سواء

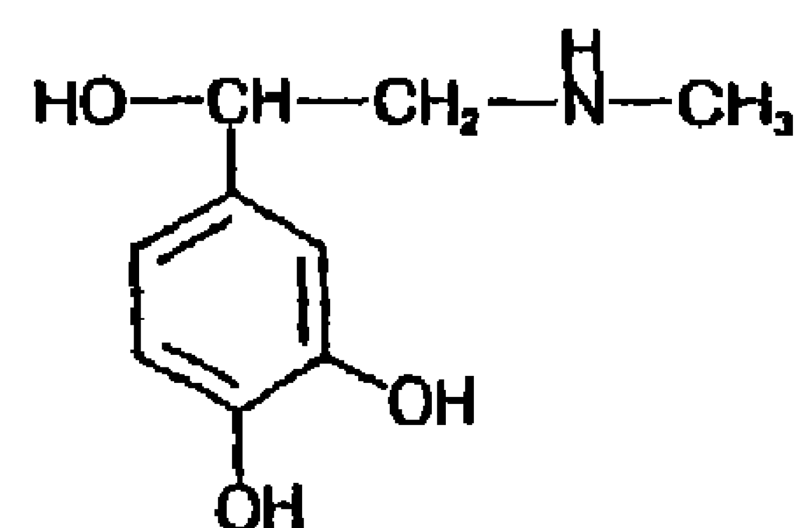
باستنشاقها أو بلعها تسبب دوخة وصعوبة في التركيز والحديث و اختلال المزاج و اضطراب الخطوة ثم عدم انتباه و إغماء وربما يكون لها نفس ميكانيكية العمل كمخدرات.



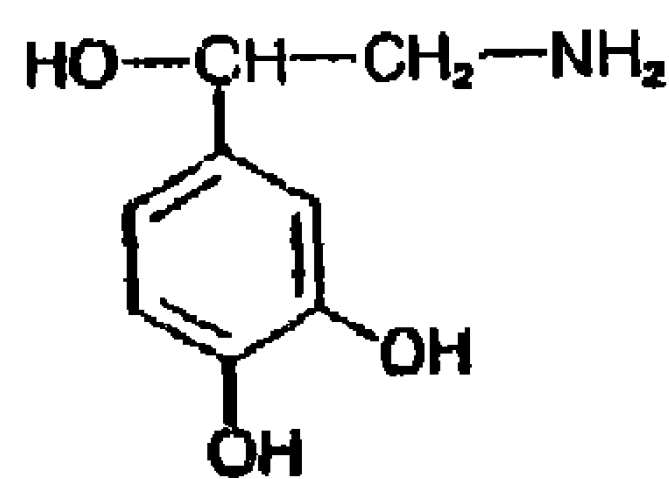
3,4-Dihydroxyphenylethylamine (dopamine)



3,4-Dihydroxyphenylalanine (dopa)



Epinephrine



Norepinephrine

الباب الثالث

الخلية العصبية و الاستجابة العامة للسموم و الملوثات البيئية

(السمية التركيبة)

الخلية العصبية Nerve cell (Neuron)

تعد الخلية العصبية وحدة بناء أو وحدة تركيب الجهاز العصبي حيث يتكون الجهاز العصبي من ملايين عديدة من الخلايا العصبية و التي تحاط بأنسجة مساندة مختلفة .

يختلف شكلها و وظيفتها باختلاف نوع الكائن الحي وباختلاف الأجزاء المختلفة من الجسم و باختلاف نوعها (خلية عصبية حسية (Sensory neuron) أو خلية عصبية حركية (Motor neuron)) .

و تقوم الخلية العصبية بإمرار النبضات العصبية :السيالات العصبية :الإيعاز (Impulses)

وتتكون الخلية العصبية رغم شكلها الفريد من التركيبات الأساسية للخلايا الأخري كالنواة و الميتوكوندريا و غشاء الخلية و يحتوي سيتوبلازمها علي حبيبات نسل :

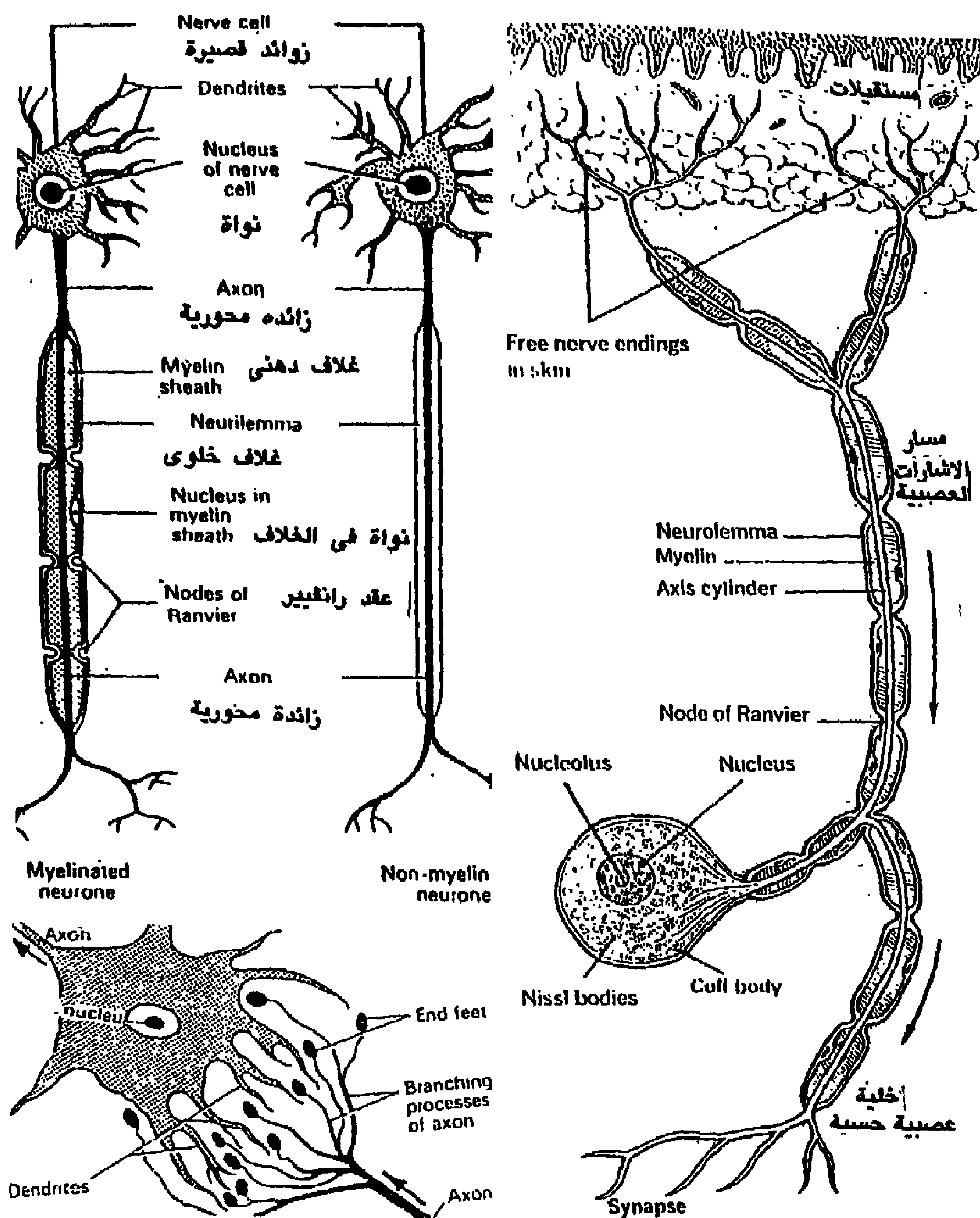
١ - جسم الخلية(Cell body : (Perikaryon : Soma :

جسم الخلية كتلة بروتوبلازمية تتوسطها نواه كبيرة نسبيا ليس لها جدار حقيقي و تتجمع أجسام الخلايا : السنترون (Centron) و المحتوي علي النواة في الجهاز العصبي المركزي حيث تتصل بالخلايا المجاورة بزوائد زراعية (Dendrons) و التي تنتهي بزوائد شجيرية أسطوانية الشكل تسمي بالزوائد الشجيرية (Dendrites) تقوم بمهمة الاستشعار أو تلقي الرسائل من الخلايا العصبية الملامسة لها و التي يتطاول إحداهما ويكون المحور (Axon) و عليه فإن الأعصاب الداخلة إلي المخ و الخارجة منه تكون ما يعرف بالجهاز العصبي الطرفي بينما المخ وما يحتويه من أجسام الخلايا العصبية هو الجهاز العصبي المركزي .

و لهذا يمكن تقسيم الخلية العصبية وظيفيا إلي :

- جسم الخلية المحتوي علي النواة و يختص بالإدارة و التنظيم :
- الزوائد (الأذرع) الشجيرية القصيرة و تختص بالأستقبال .
- الزوائد المحورية الطويلة و تختص بالإرسال .

ويحتوى سيتوبلازم جسد الخلية (Soma) شكل رقم (٣-١) على :



شكل رقم (٣-١) : تركيب الخلية العصبية

١-١-حبيبات نسل (Nessl,s granules):

وهى بصورة حبيبات كروية صغيرة يزداد عددها أثناء فترة الراحــــة (Rest) و تختفي تدريجيا عند الشعور بالتعب و الإجهاد ، لذا يعتقد أنها غـذاء مدخر يستهلك عند النشاط فهناك علاقة بيـــن كثافــة تواجدهــا و الأنشـــطة الفسيولوجية المختلفة بالخلية العصبية فتحتـــوي علـــي الحــامض النـــووي الريبوزي (Ribonucleic acid :RNA) و الذي له علاقة بتركيب البروتين .

و ينعدم وجودها حول النواة و محيـــط الخليــة و المحــاور العصبيـــة (axons) . وتوجد حبيبات نسل في تجمعـــات (Clusters) بســيتوبلازم الخليــة وتفرعاتها الشجيرية بطريقة نمرية (لذا ســـميت قديمــا بالأجســـام النمريـــة (Trigoid bodies)

وهى أجسام ملونة (Chromophilic) لقابليتـــها للاصطبـــاغ بالصبغـــات القاعدية (Basophilic stains) كأزرق التلودين و الجيمسا .

وتتكون أجســـام نســل مــن بروتيــن نـــووي (بروتيـــن وحمـــض الريبونيوكليك) حيث يتكون البروتين من الأرجينين و الهســــتدين وكلاهمـــا أحماض أمينية قاعدية .

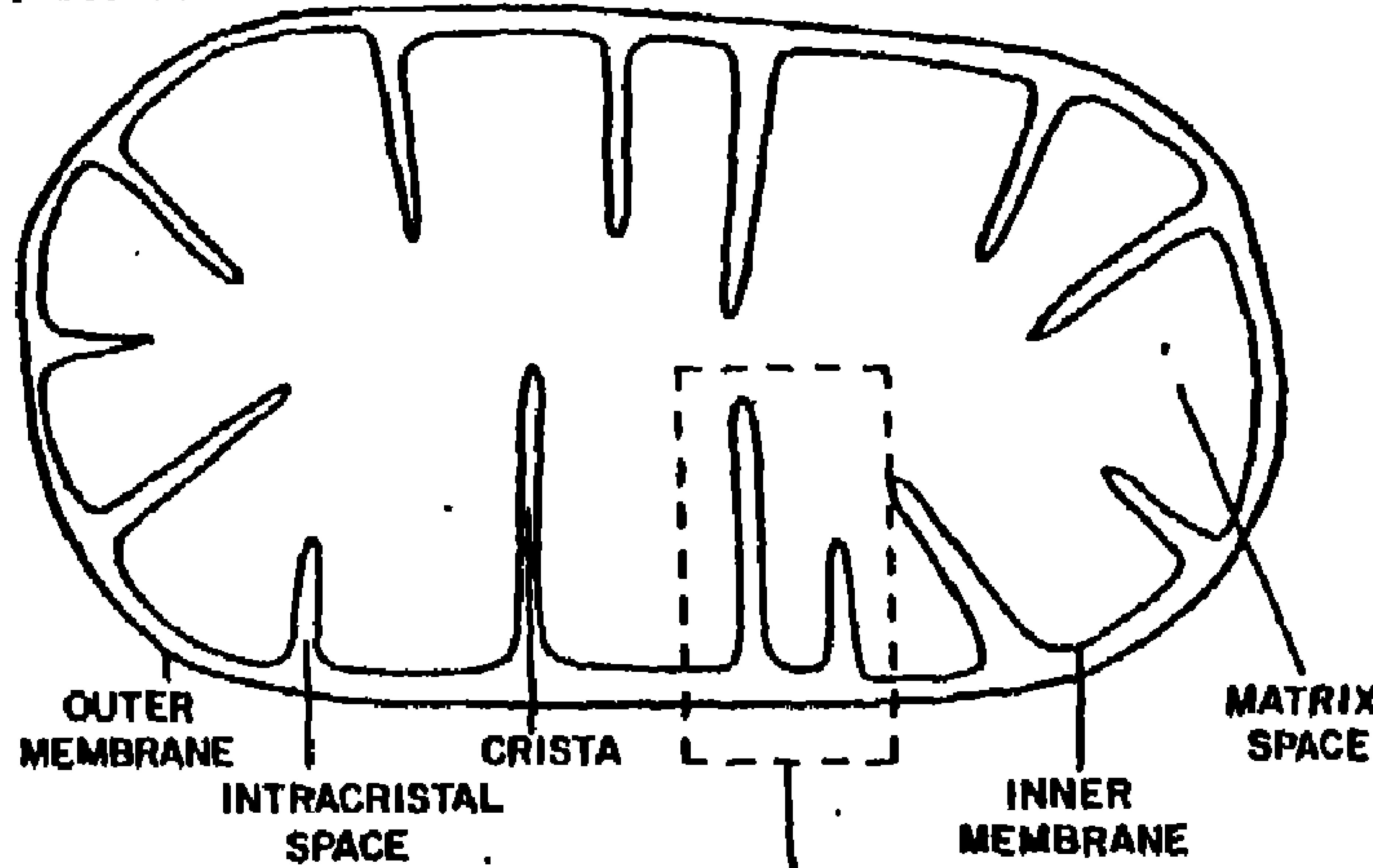
وكثافتها تتأثر كثيرا كما سبق بالحالة الفسيولوجية للخليـــة العصبيـــة و كذلك النقص في مستوى الأكسجين مما يدفعها للهجرة إلـــى محـــور الخليـــة خاصة بعد موتها وهو ما يشير لعلاقتها بالبروتينــــات النوويـــة والوظـــائف الحسية والحركية كما ان كثافتها تتضاءل وتختفي بقطع العصب ثم تتكــــون من جديد خلال خمسة عشرة يوما .

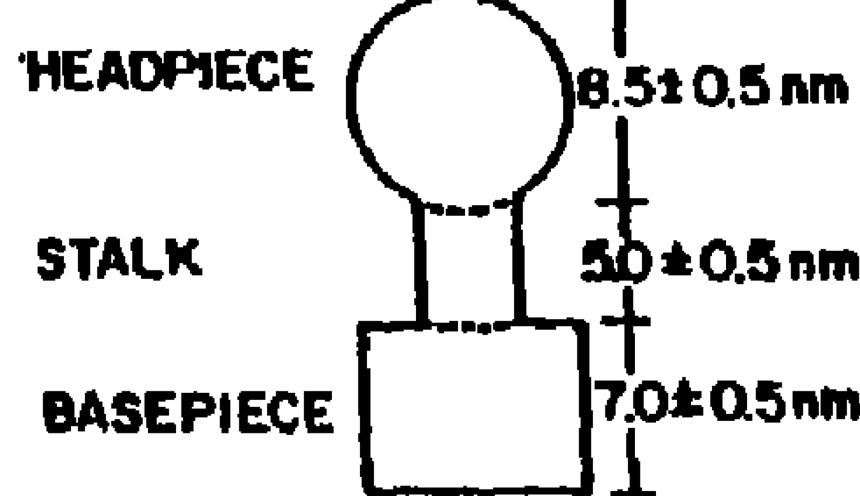
و تتأثر أجسام نسل بالسموم و الملوثات البيئية خاصة مبيدات الآفــات (Pesticides) و علي وجه الخصوص المبيدات الحشرية (Insecticides) فتتجمـــع في كتل صغيرة بحافة الخلية ويقل عددها ويصغر حجمها ثم تختفـــي تمامـــا في المراحل الأخيرة من التسمم وتقل قابليتها للصبغ لإنخفاض قاعديتها .

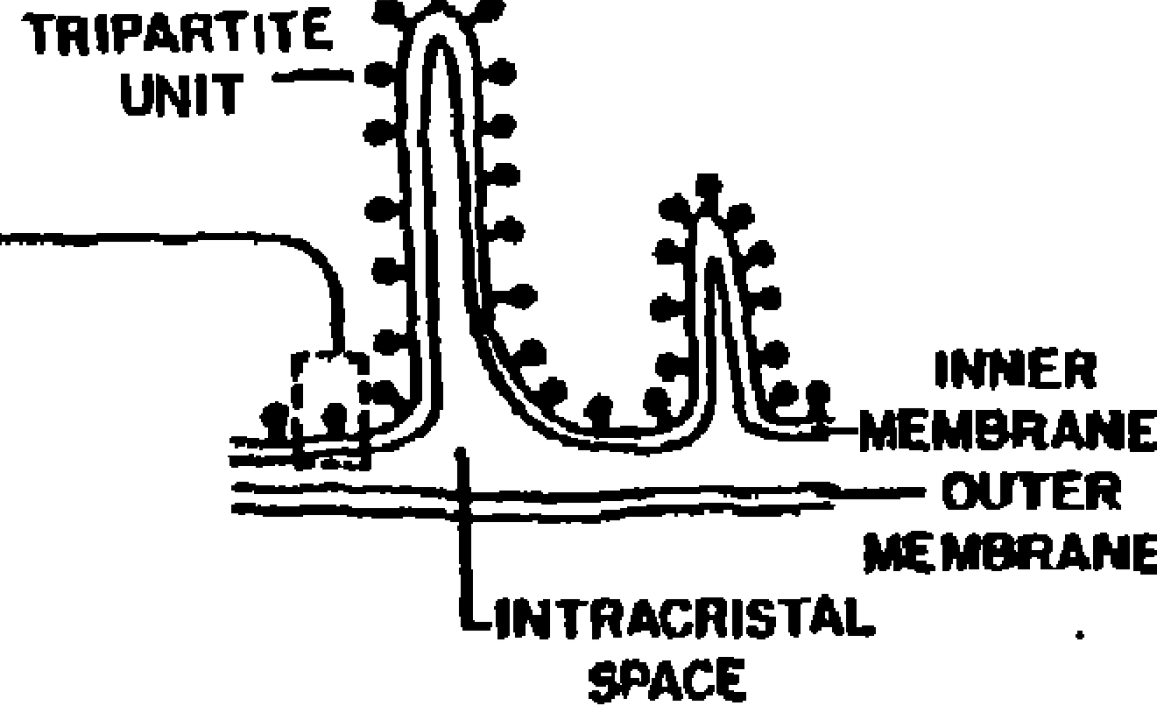
١-٢-الميتوكوندريا(Mitochondria) :

وهى عصيات حبيبيه أو حويصلية دقيقة (Chondrio mites) وهى ذات

تركيب دهني (٣٠%) بروتيني (٧٠%) حساس ومحاطة بغشـــاء خـارجي أملس سمكة ٦٠ أنجستروم مرتبط بالنفاذية ويوجد داخلـــة وعلـــى مســاحة تتراوح بين ٦٠ – ٨٠ أنجستروم غشاء أخـــر بســمك يــتراوح بيــن ١٦٠ أنجستروم يمتد لداخل تجويفها بهيئة حواجز أو فواصل غير كاملة عرضيا أو طوليا كنوع من التحور لزيادة مساحة المسطح التي تتـــم عليــة العمليــات الحيوية ، شكل رقم (٣-٢) .







شكل رقم (٣-٢) : تركيب الميتوكوندريا

وتقسم الحواجز التجويف الداخلي لها لحجرتين : حجرة خارجيـــة وتقـع بين الغشاءين وتمتد داخل الحواجز وحجرة داخلية يحدها الغشــــاء الداخلـي ومملوءة بالمادة الخلالية المتجانسة .

وتحتوى على حبيبات بالغة الدقة و هي تجمعــات أنزيميــة وتنفسـية موزعة بانتظام على حواجزها حيث المحتوى البروتيني الذائــب بــها يمثـل معظم الأنزيمات . كما تحتوى على نيوكليوتيدات مختلفة والكتروليتات غـير عضوية مثل الكالسيوم والحديد و المنجنـــيز و الكلوريـد و الفوسـفات و الكبريتات) وفيتامينات مثل فيتامين أ ، ب ، ج .

أما الجزء الغير ذائب من البروتين فيحتــوى علــى جميـع أنزيمــات السلســلة التنفســية و أنزيمــات ازدواج الفســفرة التاكســيدية و أنزيمــات السيتوكروم .

وتعتبر الميتوكوندريا مركز التنفس بالخلية لاحتوائها علــى الأنزيمــات التنفســية كالســيتوكروم أكســيديز (Cytochrome Oxidase) و السكســينك ديهيدروجينيز (Succinic Dehydrogenase) و التي تتأثر كثيرا بالسموم فتتكتـل و هنا ينخفض معدل التنفس و كذلك نمطه (Respiration pattern) الذي يصبح تنفس عميق ، كما تقل حركتها عند التسمم بالسيانور المؤثر على أنزيمات التنفـــس أو تتكسر كما في حالة التسمم بالمورفين والفوسفور.

وتحتاج للقيام بوظيفتها إلى الفوســفات و الأدينوســين داي فوسـفات (Adenosine Di Phosphate : ADP) وينتج عنهما في النهايـــة أدينوســين تــراى فوسفات (Adenosine Tri Phosphate : ATP) و ثاني أكسيد الكربون والماء .

و تتحول البروتينات والدهون و الكربوهيدرات في ســيتوبلازمها الــي أسيتيل كوأنزيم (أ) بتدخل الميتوكوندريا ومن هنا تدخل مجموعــة الأســيتات لدورة كربس وتحدث بها سلسلة من التغيرات بالملامسة الأنزيميــة المؤديــة لنزع مجموعة كربوكسيل (ثـــاني أكســيد الكربــون) ويــزال أزواج مــن الألكترونات بالأنزيمات النازعة للهيدروجين (ديــهيدروجينيز) ثــم تدخـل السلسلة التنفسية (مجرى انتقال الألكترونات) و الجهاز الرئيســـي لتحويـل الطاقة بالميتوكوندريا و بالنهاية تتحد مع الأكسيجين الجزيئي مكونة الماء .

١-٣-جسم جولجي (Golgi apparatus) :

وينتشر في سيتوبلازم الخلايا العصبية في اللافقاريات أو ينتشر بشـــكل شبكة محيطة بالنواة في سيتوبلازم الخلايا العصبية في الفقاريات .

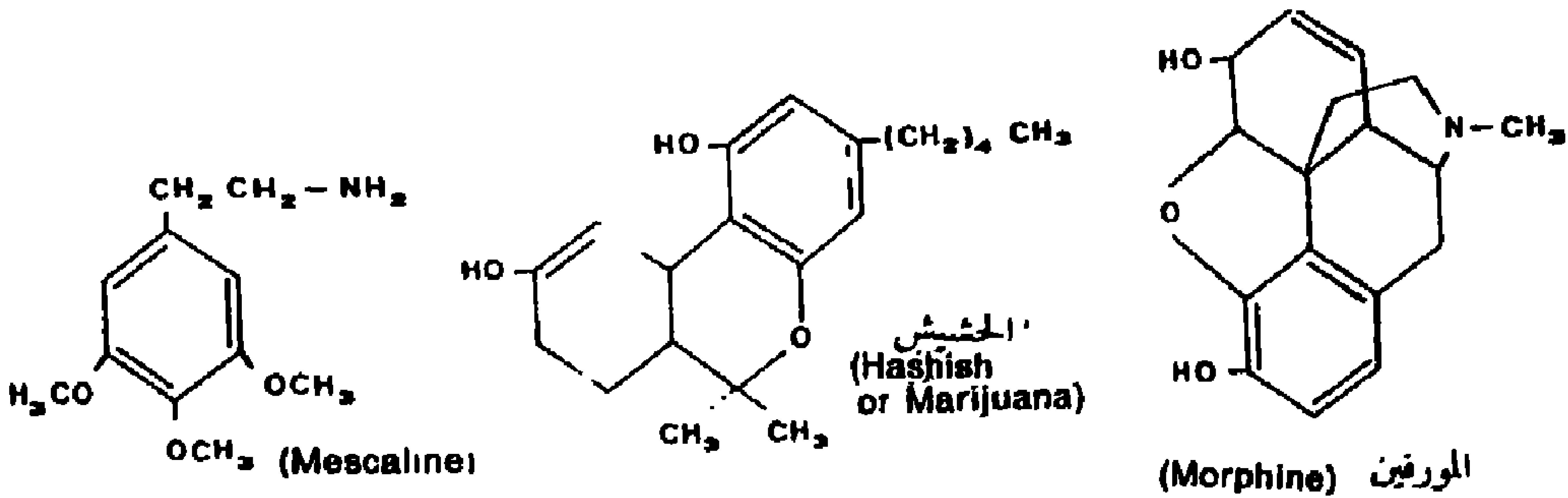
ويتركب من ليبيدات مقنعة (masked) متحدة مع البروتينـــات بطريقـــة لا تسمح لها بالظهور عند الكشف عن الليبيدات (صبغة سودان الأسود) أمـــا البروتين فيتكون من التيروسين و الجلوتاثيون مع مواد عديدة التسكر و يعتبر المكان الوحيد لتخليق المواد عديدة التسكر المعقـــدة والســـكريات البروتينيـــة (Complex polysaccharides & glyco proteins) ثم تهاجر منـــــه لتكـــون الغـــلاف الخلوي و يحتوى تجويفه على أنزيمي :

- أنزيم ثيامين بيروفوسفاتيز (Thiamine pyrophosphatase)
- جليكوسيل ترانسفيريز(Glycosyl transferase) لتحويل الاوليجوســـكريدات إلى بروتينات سكرية (Glycoproteins) .

و وجودة بالخلايا العصبية يظهر نشاط واضح لأنزيمـــــي الفوســـفاتيز الحامض و الفوسفاتيز القلوي حيث تتكون الليسوســـــومات (أمـــاكن نشـــاط الأنزيمين) في جهاز جولجي كما أن له علاقة بـــإفراز الحبيبـــات الملونـــة والحبيبات الدهنية بالخلايا العصبية وكذلك تكوين فيتامين ج .

كما أنه يستقبل الريبوسومات المخلقة بأغشية الشبكة الإندوبلازمية ثـــم منه إلى السيتوبلازم .

و يتأثر جسم جولجي بالسموم و الملوثات البيئيـــة خاصـــة المبيـــدات فتحدث به تغيرات مورفولوجية فتدق ثم تختفـــي تدريجيـــا كمـــا تختفـــي الحبيبات الإفرازية المصاحبة له أو ينتفخ كما في حالة التســـمم بـــالمورفين وترتخي أجزاؤه وتتفتت . كذلك تؤثر الســـموم الفوســـفورية و الأشـــعاع و الإثارة الكهربية على مورفولوجيتة ونشاطه وتركيبة الكيماوي وسلوكه .



١ – ٤ –الحبيبات الصبغية (Pigments) :

وغالبا ما تكون الميلانين (Melaninc) وتعطي اللون البني القائم لها أما حبيبات الليبوكروم (Lipochromc) فتعطي لون أصفر. كذلك توجد حبيبات أخرى دهنية و جليكوجين .

١ – ٥ –لويفات عصبية(Neuro fibriLs):

وهي لويفات دقيقة تتقاطع في السيتوبلازم بينما تمتد بشكل حزم متوازية للمحور و بصورة خيوط دقيقة تمتد بجميع الاتجاهات بالخلية وبالمحور وبالتفرعات الشجرية وهي ذات أطوال وأقطار متفاوتة مختلفة.

وتظهر نشأتها كخيوط دقيقة متداخلة في منطقة التل المحوري (axon hellock) ويرى أن لها دور في التوصيل العصبي والنشاط الغذائي للمحور و كذلك عمليات تخليق ومرور بعض المواد الهامة للمحور علاوة على حمل بعض الأنظمة الأنزيمية .

وتتأثر فسيولوجيتها كثيرا بالسموم خاصة المبيدات فتتفتت و تختفي و لا يبقى منها إلا الموجود في المحور.

ويخرج من جسم الخلية نتوءات عديدة سيتوبلازمية وهي التفرعات الشجيرية (Dendrites) وهي نتوءات كثيفة التفرع وقصيرة تتلقى النبضات وعادة ما تتصل بخلية أخرى لجمع المعلومات أو تتصل بالغدد والعضلات.

ويحاط جسم الخلية بالغراء العصبي (Neuroglia) وهي خلايا مدعمة (Supporting cells) ضرورية لبناء واستمرار العمليات العصبية. وتكون في صورة خلية جليال(GliaL) أو نيوروجليال (NeuragliaL) و التي تكون أكثر وفرة وعددا عن الخلايا العصبية (neurons) والفرق بين خلايا الجليال والخلية العصبية يكمن في الحقيقة في كونها لا توصل النبضات العصبية وتحتفظ بمقدرتها على الانقسام الغير مباشر (Mitotic ability) ولها ثلاثة أنواع هي :

خلايا الأستروسيت (Astrocytes):

وهي توطد وترسخ التلامس بين الخلايا العصبية والنظام الدوري وبهذه الطريقة فهي تنظم البيئة الدقيقة للخلايا العصبية (Micro environment) كنقل أو إزالة المواد المختلفة كما تصون تركيز أيونات البوتاسيوم خارج الخلايا.

خلايا أوليجودندروسيت (Oligodendrocytes):

و تنطوي و تحبس المحاور العصبية (ألياف العصب) للجهاز العصبي المركزي في مادة غنية بالليبيدات كالغلاف الميليني و الذي يعطى أو يمد صفة العزل الكهربي لها (Electric insulation).

خلايا الميكروجليا (Microglia) :

وتلعب دورها كخلايا ملتهمة كبيرة (Macrophages) بالجهاز العصبي المركزي ومن هنا تزيل المكونات من البيئة المحيطة وتهدمها إذا ما كان ذلك ضروريا. ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد أن يلفت النظر وبصفة خاصة لآلية النقل العصبي (Neuronal transport mechanism) فبعض الكائنات الحية تستخدم هذه الآلية بهدف الوصول للجهاز العصبي المركزي من المساحات المحيطة(Periphereal areas) وهو ما يفسر كيفما يقوم الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier :BBB) بالاعتراض ، فلا بد لهذه المواد الكيميائية من المؤائمة أولا للنفاذ أو التخلل من نهايات العصب ، فتوكسين التيتانوس(Tetanus) قادر على ذلك حيث يؤدى لإضطراب آلية النقل المثبطة في النخاع الشوكي . كذلك يمكن للفيروس أستخدام هذا الطريق في التخلل و النفاذية كما أن هذا النظام يستخدم في البحث لتتبع المسارات العصبية بالسماح للمواد الفلوروسنتية بالانتقال بالمحاور عند حقنها بالقرب من نهايات الخلايا المحركة بعد فترة من الوقت لازمة لانتقال هذه المادة.

السموم والكيماويات والعقاقير المسببة لتلف جسم الخلية

كقاعدة يكون جسم الخليـــة العصبيـــة (Cell body :Soma : Perikaryon) مصاب عندما تتأثر وظائفها الحيوية وأساسا فهذه التأثيرات لا تختلف كثـــيرا عن التأثيرات التي تؤدى لفساد المحور العصبي .

و تأثيرات المواد السامة خلويا (Cytotoxic substances) علـــى الوظـــائف الأساســية للخليـــة مثـــل وظـــائف تمثيـــل الطاقـــة وتخليـــق حمـــــض الريبونيوكليك (RNA) وتخليق البروتين و الأتزان الأيوني (Tonic homeostasis) ربما تعبر عن نفسها و تظهر بنفس الطريقة في كل أنواع الخلايا:

- التحوصل (Vacuolization) .
- تحلل (Disintegration) بالإندوبلازم الشبكي.
- موت الخلية (Cell death) .

وهنا يملأ الفراغ المشغول بالخلايا العصبية الميتة موضعيا (المتنكـــرزه) في خلايا المخ : بخلايا الأستروسيت المولدة (Proliferating) .

ويجب التنويه هنا بأن تعاطى حيوانات التجارب للجلوتامـــــات وبكميـــات غير فسيولوجية تؤدى أيضا لمرض الخلية العصبية (Neuropathy) .

فالجلوتامات كناقل عصبي تنبه التفرعات الشجيرية (Dendrites) لبعـــض خلايا العصب و عليه فالتعاطى المزمن للجلوتامات يمكن وأن يسبب حالـــة لا أستقطاب مزمن (Chronic depolarization) لغشاء جسم الخليـــة(Soma membrane) وفى النهاية يؤدى إلي إضطراب في الأتزان الأيوني .



ويلاحظ أن التلف الأولى الحادث بجسم الخلية والمتميز بالموت التقدمي (Dying forward) يعنى أن عمليات الفساد والبادئة من جسم الخليـــــة وبعدهـــا تكون عمليات فساد بالمحور من جسم الخلية وحتى تجـــاه نهايتـــه أو تكـــون عمليات الفساد كظاهرة عكسية والمسماة بالموت الرجعى(Dying backward)

للمحور وهنا يبدأ الفساد من نهايته ثم تتقدم عمليات الفساد تجاه جسم الخليـــة وهو ما يحدث مع حمض الكاينيك (Kainic acid) والمستخدم كمـــادة طــاردة لديدان الأمعاء كالإسكارس(anthill minutia).

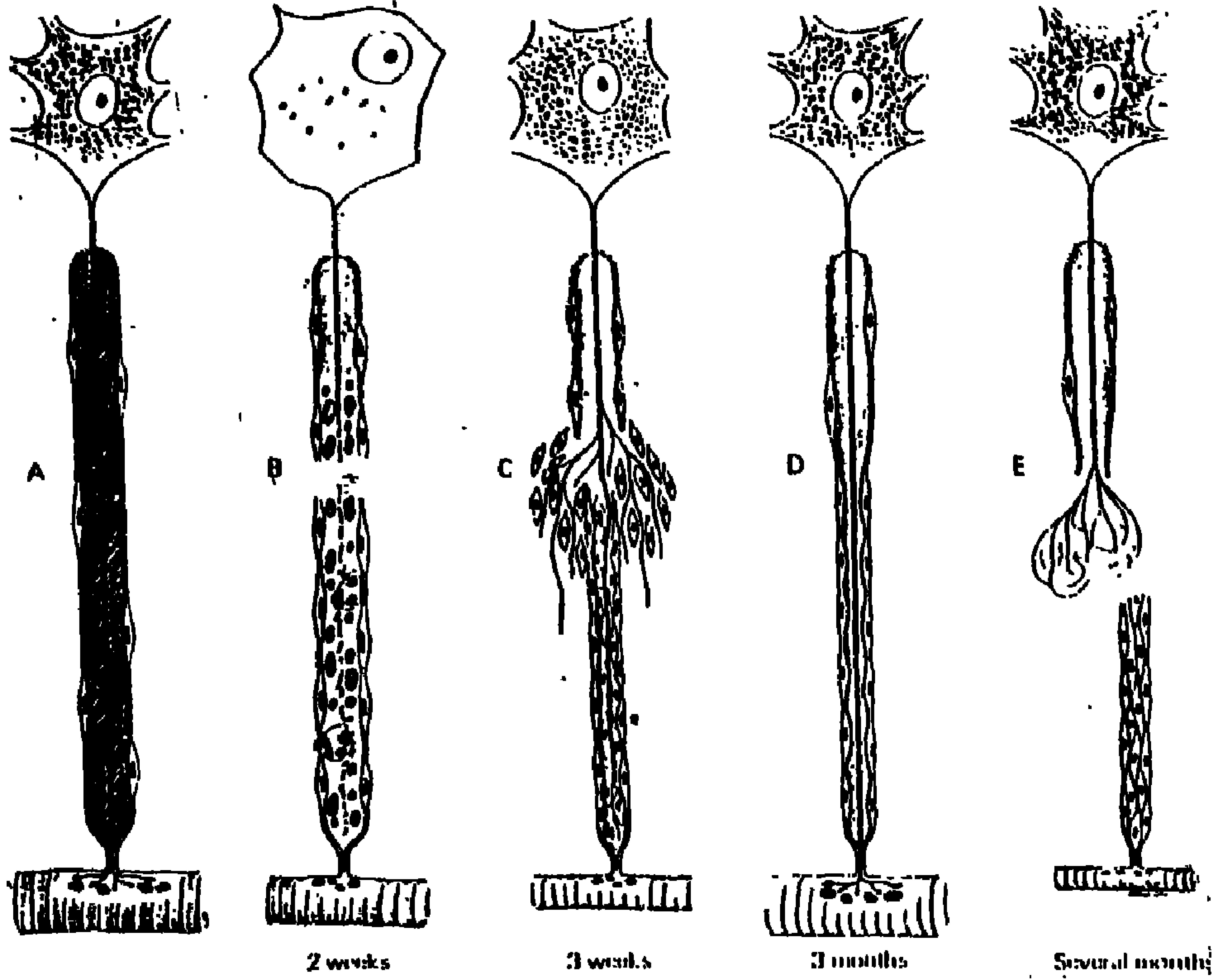
وتعزى أمراض الخلية العصبية (Neuropathy) إلي أذى أو ضرر بجسم أو جسد الخلية العصبية (Cell body : Soma) حيث يعتمد جســم الخليــة علــى الجلوكوز أساسا لطاقته ولهذا فهي حساسة جــدا لنقــص الأكســيجين: أنــو كسيا(Anoxia) وحالات نقص السكر (Hypoglycemia) .

وتحدث الباربيتيورات (Barbiturates) حث لنقص الأكســيجين بالأنســجة العصبية : أنو كسيا (Anoxia) بالمخ خاصة في بعــض المســاحات الخاصــة بقشرة المخ (Cerebral cortex) مثل الـــهيبوكامبيس (Hippocampus) والمخيــخ (Cerebellum) . أما التلف المستديم بالجهاز العصبي المركزي والذي بســـببه الباربيتيورات فهو نادر.

وكما سبق يعد جسم الخلية هو المكـــان الرئيســي لتخليــق الــبروتين الضروري للوظائف الخلوية لكل الخلية بما فيها الذيـــل الطويـــل والزوائــد الشجيرية البروتوتلازمية المتفرعة والتـــى فـــي مجموعــها تحتــوى علــى سيتوبلازم أكثر من الذى بجسم الخلية.

ويؤدى الانتفاخ الكبير المصاحب لبعض الأمراض العصبية والتى عــاده ما تكون عند عقد رانفية (Ranvier) بخلايا شوان وقد تمثل نقطة عنــد التدفــق عبر ذيل الخلية مما يؤدى لأنتفاخ المنطقة التي تعلوها إلي زيادة حجم النويــة وهى أول رد فعل لذيل الخلية .

كذلك يؤدى بتر زيل الخلية (Axotomy) لزيادة حادة في تخليق حمض الريبونيوكليــك (RNA) الريبوســومي بالنويــه ثــم زيــادة الريبوســـومات السيتوبلازمية وتخليق البروتين الهيكلي ،شكل رقم (٣-٣) .



شكل رقم (٣-٣) : التغيرات التي تحدث عند بتر ذيل الخلية

ومن أمثلة السموم المؤثرة على الخلية:

١-مركبات الزئبق العضوية (Organo mercury compounds):

تؤدى مركبات الزئبق العضوية السامة إلى تأثير مباشر علـــى جســم الخلية(Cell body) و الذي يمكـــن وأن يســبب مبدئيـــا فقــد موضعـــي فـــي الريبوسومات وفى النهاية يقود إلى تحلل أجسام نيسل (Nissl,s bodies) وهنــــا يخرب تماما جسم الخلية.

ويؤدى التعرض لتركيزات منخفضة ولمدة طويلة (تعريض مزمن) لتغــير سيكولوجي فأكثر الخلايا تأثرا بمركبات الزئبق العضوية هي خلايا الإحساس

الموجودة بعقد الجذر الظهري للحبل الشوكي فتـــؤدى لإرتعـــاش خفيـــف و اضطراب في وظيفة الجهاز العصبي مع زيادة إفراز اللعاب وتشتت بالشـــبكة الإندوبلازمية الحسية وتحلل الكروموسومات (Chromatolysis) ووجود تأثيرات مبكرة بحسم الخلية لا يستبعد معه وجود تأثير مبدئي بالأجزاء الطرفية بذيـــل الخلية كما يقلل تخليق البروتين .

وتعد الخلايا الحبيبيه بالمخ أكثر مقاومة لتأثير ميثيل الزئبق عليـــها مـــن إحداث الأنوكسيا (نقص الأكسيجين بالأنسجة) عن خلايا بيركنج ولكنها أكثر تعرض لإضطراب كلى و ميتابوليزمي للكربوهيدرات . ويعتقد أنـــــها تؤثـــر على الخلية بحيث أن كل الخيط العصبي يبدأ من النهايـــــة الطرفيـــة البعيـــدة (Distal ending) حتى الجذور الشوكية ، كما تسبب ضمور القشرة المخية ممـــا يؤدى لأضطراب حسي وثبات الحركة و إلتهاب المفاصل .

٢-قلويدات الفنكا (Vinka alkaloids):

وأهمها قلويد الفينكريستين (Vincristin) ولها أيضا فعل أو تـــأثير علـــى الاستقرار الخلوي (Cytostatic action) . وتستخرج قلويدات الفنكا مـــن نبـــات *Vinblastine vineristins* وتستخدم في علاج السرطان الدموي وتؤدى في نفـــس الوقت إلي أمراض عصبية كالتهاب الأعصاب الطرفية و إضطرابات حســية بالإحساس وضمور الأعصاب الحركية والعضلات مع تجمعات و تراكم مـــن خيوط سيتوبلازم الخلية(Argenlophlic) وليس ذيلـــها و ذلـــك فـــي الوحـــدات العصبية الخلفية بقاع المخ والحبل الشوكى وهذا التراكم للأليـــاف محصـــور بالسيتوبلازم لجسم الخلية بينما لا تتأثر المحاور.

أما الكالويد فينكريستين (Vineristin) فيسبب ضـــرر بالأليـــاف العصبيـــة بالمحاور (Neurofibrils) وهو مـــا يوقـــف أو يســـد عمليـــة النقـــل ببلازمـــا المحور(Exo plasmic transport) .

٣-إيمنو داي بروبيو نتريل (Imino dipropyo nitrile) :

يؤدى التعرض إلى ايمنيو داى برويبو نتريل إلى إثارة (Excitation) ومرض

الترينيج (Waltizing syndromc) لتلف ذيول خلايا قاع المخ والحبل الشوكي مع زيادة تركيز بروتين سيتوبلازم ذيل الخلية(Axo plasmic protein conc.) وتليفة بينما لم يتمكن رصد زيادة في حمض الريبونيوكليك (RNA) بالخلايا الأولية للنخاع الشوكي أو خلايا القرن البطني(Ventral horn cells)

٤-أول أكسيد الكربون (Carbon mono oxide):

يؤدى التعرض المزمن لأول أكسيد الكربون إلى تلف مخي متأخر (Lasting brain damage) و الذي يعزى لتصلب (Sclerosis) بالأنسجة العصبية البيضاء (Leuko encephalopathy) .

٥-حمض الكاينيك (Kainic acid) :

يستخدم حمض الكاينيك كمادة طاردة لديدان الأمعاء كديدان الأسكارس *Anthel minitic* وهى مادة أكثر جهدا عن حمض الجلوتاميك لحث الأذى و الضرر بجسم الخلية في حيوانات التجارب.

٦-المواد المسكنة المسببة لإستقرار الخلايا Cytostatic (Adriamycin):

بالنسبة لتأثير المواد المؤدية للإستقرار الخلوي (Cytostatics) مثل الأدرياميسين فتأثيراتها تكون على جسم الخلية (Neurons) وذلك باقتحام (Inter calating) حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) وهو ما يثبط عملية تخليق حمض الريبونيوكليك (RNA) وفى النهاية يثبط تخليق البروتين ، ويجب الأخذ في الإعتبار صعوبة وصول المركب إلى الجهاز العصبي المركزي .

٧-الألومينيوم (Aluminum)

يسبب وجود الألومنيوم و متبقيات مركباته إلي إزالة التحبب (De granu lation) في اللويفات العصبية(Neurofibrils) و التي أعتقد أنها منشأ لمرض الذهيمر (AL zheimer) و مرض (Senil dementia) .

الإستجابة العامة للخلايا العصبية

السمية التركيبية(Structure toxicity)

تتعرض الخلية العصبية للتخريب(Damage) سواء بالتلامس المباشر مع الكيماويات أو سواء بالتأثيرات الثانوية كنقص الأكسيجين: أنوكسيا(Anoxia) حيث تنتفخ الخلية و النواة و يحدث تشتت بالشبكة الإندوبلازمية الخشنة (Rough Endoplasmic Reticulum :RER) ونقص مستوى الحموضة بالسيتوبلازم ونظام الأكسدة الأنزيمية وتخليق البروتين.

وتختلف درجة الاستجابة بأختلاف التركيب ونوعها فالخلايا العصبية قليلة النشاط الحيوي اللاهوائي وذات التبديل الأيوني السريع من خلال الغشاء الخارجي كعضلة القلب تكون معرضة أثناء الأنوكسيا للأستقساء السريع لنقص كفاءة الغشاء في حين خلايا الكبد المعرضة لرابع كلوريد الكربون يحدث فيها تغير بالشبكة الأندوبلازمية الخشنة ثم نقص في تخليق البروتين.

فالخلايا المثارة كهربيا وخلايا الكبد تقل بها سعة العمليات اللا هوائية ويزيد معدل إستهلاك الأكسيجين لعشرة أضعاف خلايا الجليا وهذه الظروف الميتابولزمية تضع الخلية بموضع خطر أكثر من خلايا الجليا.

و الأنوكسيا(Anoxia) هي نقص الإمداد بالأكسيجين (Oxygen deficiency) حيث يبدأ التلف بالخلايا العصبية بعد دقائق من توقف الدم للمخ وتموت بعضها قبل أن يحدث انقطاع كامل للإمداد بالأكسيجين أو الجلوكوز.

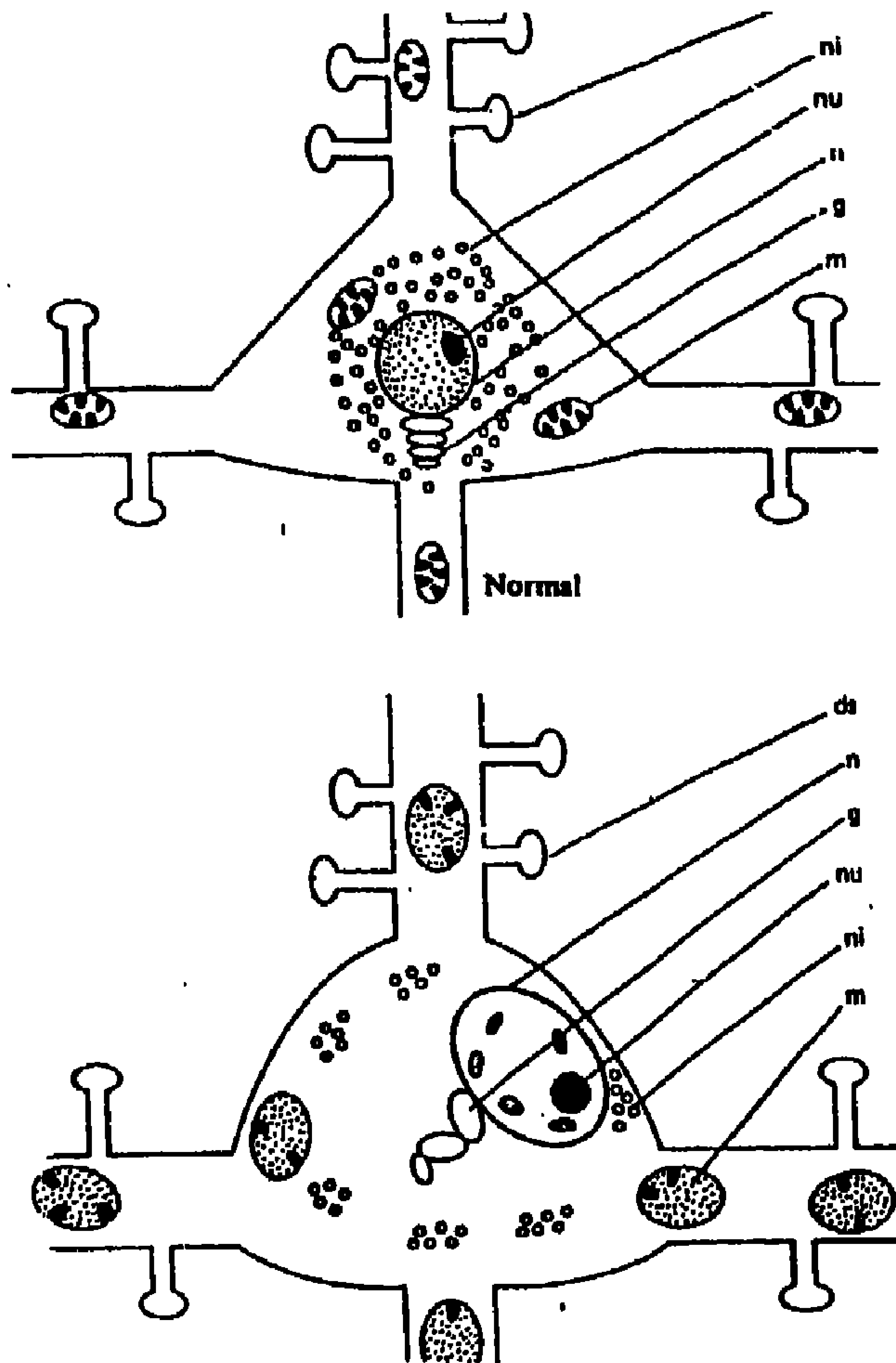
والخلايا العصبية أكثر حساسية من خلايا الأوليجودندروسيت و التي بدورها أكثر حساسية من خلايا الأستروسيت و هي أكثر حساسية من خلايا النيوروجليا (Neuroglia) الأخيرة أكثر من الخلايا المبطنة للشعيرات الدموية .

وظاهرة الأنوكسيا: نقص إمداد الأكسيجين لخلايا المخ تتميز إلى ثلاثة مراحل هي:

أ-تلف المادة الرمادية من النوع(١-أ) أنوكسيك أنوكسيا(Anoxic anoxia)

وتمثل النقص الأولى للأكسيجين لعدم كفاية الإمداد الدموي للمخ (نقص معدل سريان الدم للمخ) لحدوث إعاقة مباشرة للتنفس نتيجة التعرض للسموم

و الملوثات البيئية المسببة لشلل العضلات العصبية العضلية أي عند مراكـــز اتصال العضلات بنهايات الأعصاب فتؤدى لموت بعض الخلايـــا العصبيـــة دون المساس بسريان الدم للمخ كما يحدث مع مركـــب(O.tubocurarine) فـــإذا إستعيد التنفس قبل هبوط ضغط القلب للدم تموت الخلايا دون مـــوت الكـــائن .أو يكون النقص الأولي للأكسيجين نتيجة نقـــص فـــي ســـعة حمـــل الـــدم للأكسيجين وهو ما يحدث عند إتحاد أول أكسيد الكربون مـــع الـــهيموجلوبين وتكوين كربوكسي هيموجلوبين (Carboxy heamogloben) ، شكل رقم (٣-٤) .

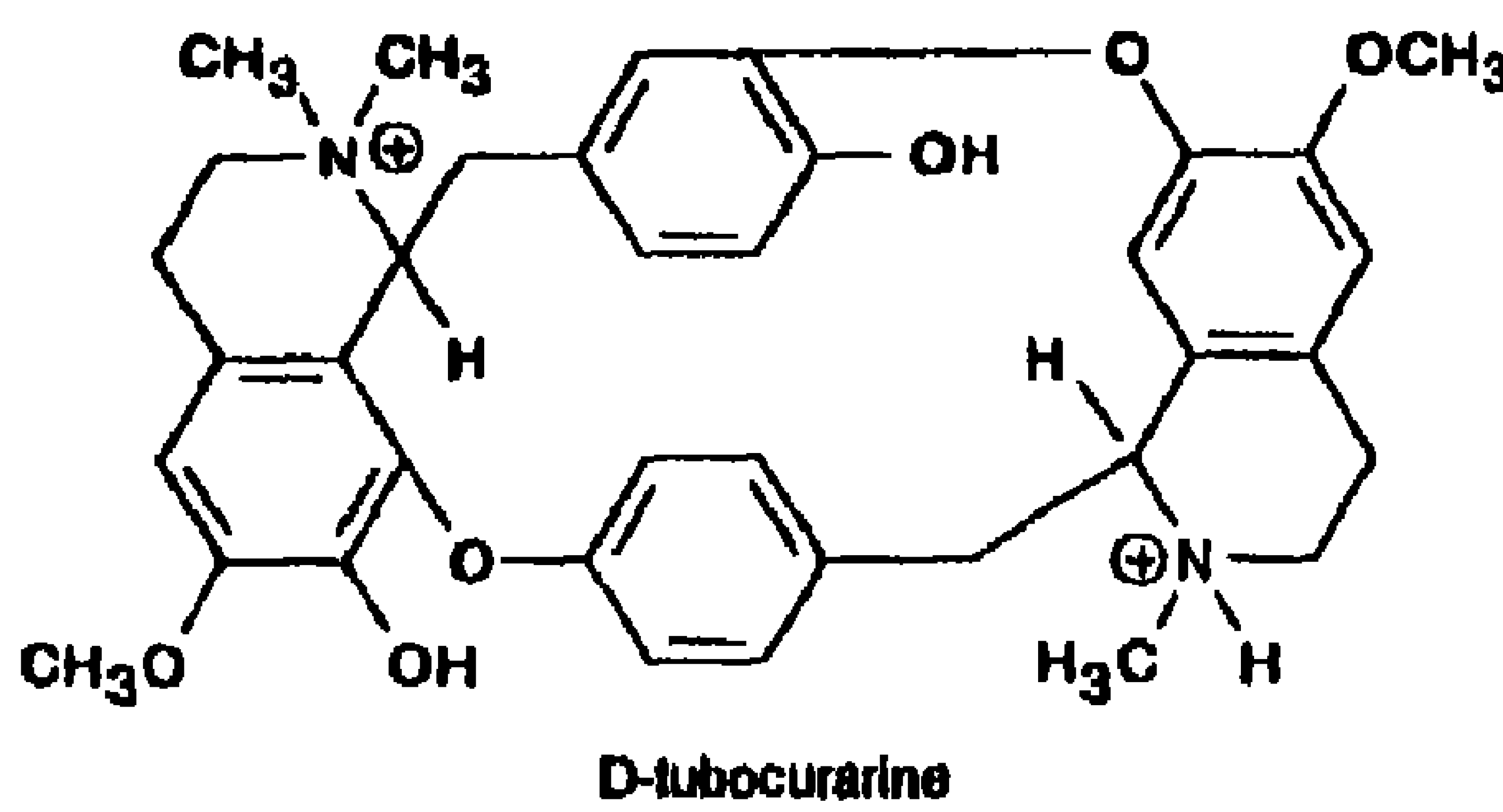


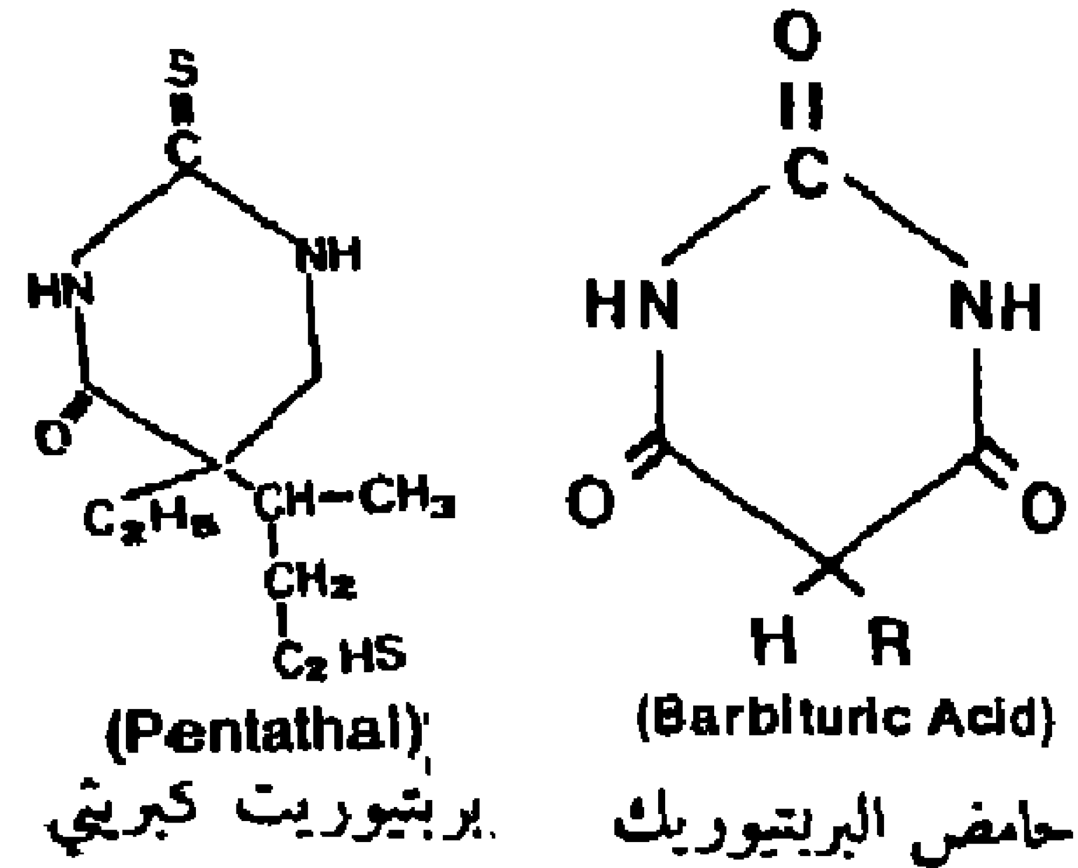
شكل رقم (٣-٤) : التغيرات الأنوكسية في الخلية العصبية

جدول رقم (٣-١):أنماط التخريب والمساحات التشريحية المتأثرة بالسموم والملوثات البيئية

المركب	أنوكسيا					أنوكسيا ممكنة				المادة البيضاء نوع : II				العصبي المحيطي نوع: III, IV, V			مساحات موضعية نوع : VI	
	القشرة	القشرة	هيوكامب H1	cand. N.	Putamen	هيوكامب H2	Fascia d.	GL Pallidis	تحت السرير	Int. Capsule	Corpo callosum	الصالب البصري	خلايا شوان	Sen-N. thalams	Ant. horn cells	محاور محيطية	هيوكامب H3	hypo-thal. Vent N
اثيتيل بيريدين						*								*			*	
أزيد	*		*	*	*				*	*	*	*						
اكريلاميت													*					
CS_2	*			*	*								*		*			
CO	*		*	*	*			*	*	*	*	*						
سيانيد								*			*	*			*			
ددت													*		*			
جلوتامات														*		*		*
ثيوجلوكوز الذهب								*										*
هكساكلوروفين											*	*						
ايمينوداي بروبيونتريل													*		*			
ايسونيازيد											*	*	*		*			
الرصاص	*	*								*	*	*	*	*	*			
مالونونتريل				*	*						*	*						
منجنيز				*	*						*	*						
زئبق عضوي	*									*				*		*		
ميثيل بروميد	*							*								*		
ثلاث كلوريد [illegible]	*	*	*	*	*		*											
تراي ايثيلين										*	*	*						
TOCP																*		
الكالويد الدنكا													*		*			
باربيكيورات	*		*															

فينخفض مستوى الأكسيجين: أنوكسيا و هنا يبدى الجهاز العصبي المركزي مقاومة للتخريب خاصة عندما يكون الجهاز الدوري طبيعيا ويكون التخريب الحادث بمنطقة الهيبوكامبيس مع فقدان الوحدات العصبية بعد ساعات من الغيبوبة كالتسمم بالباربيتيورات وهنا لا يصاحب الإفاقة عيب بالجهاز العصبي إلا في حالات نادرة عندما تستمر الغيبوبة عدة أيام و ذلك لحدوث تغيرات أنوكسية بالمادة الرمادية (الخلايا العصبية و الأسيتوسيت) مع موت خلايا القشرة وتلف منطقة الهيبوكامبيس (H 1) وفقد خلايا بيركنج (Purking cells).





باربيتيورات (Barbiturates)   تيوبوكيورارين (O-tubocurarine)

و تؤدى النيتريتات (Nitrites) خاصة الموجودة في مياه الآبار الملوثة حيث يتحد الهيموجلوبين ويكون ميثما هيموجلوبين (Methymoheamoglobine) و هو ما يحدث في الرحم فيؤثر علي تكون و تطور الجنين .

ب-تلف من النوع ب: سيتوتوكسيك أنوكسيا (Cytotoxic anoxia) :

وتنتج أثناء حدوث خلل في عملية التمثيل الغذائي في نفس الوقت يكون معدل سريان الدم وكمية أو سعة الأكسيجين المحملة به غير كافية. أي تنتج

من تتداخل الهدم بالخلية وعرقلة العمليات الحيوية مع قدر كافي من الأكسيجين في التغذية الدموية أو لنقص الجلوكوز بالدم : هيبوجليسيميا (Hypoglycemia) لزيادة الأنسولين بالدم أو لوجود مواد مثبطة قرب عدة مناطق بالمخ (كالتسمم بالسيانيد و الآزيد و الداى نيتروفينول) حيث تعد النواة أكثر مكونات الخلية العصبية تأثرا بهذه السموم وقد يحدث أضطراب أو خلل بالمحور العصبي (Axon) والتفرعات الشجيرية (Dendrites) ولكن يبقى جسم الخلية دون أن يتأثر بالضرر.

أما في حالة تأثر الخلية العصبية بالضرر نتيجة نقص الإمداد بالأكسيجين و الذي يحدث على مرحلتين:

أ- تغيرات بالسيتوبلازم و زيادة درجة الحموضة و إنتفاخ بالليسوسوم (Lysosomes) ثم بالميتوكوندريا ثم بجهاز جولجى قبل أي حدوث ضرر بالنواة نفسها مع إنكماش السيتوبلازم و إختفاء مادة أجسام نيسل (Nissel,s bodies) وهى الخيوط الإندوبلازمية والحبيبات الصغيرة المحتوية على حمض الريبونيوكليك (RNA)

ب- إختفاء الصفات المميزة للنواة أي يحدث تخريب في مجموعة الخلايا الهرمية الخارجية (Extra pyramidal cells) وخلايا (Caudata nucleus : CN) و خلايا (Putamen) بدون تأثر الدورة الدموية أو تدمير القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) عقب الأنوكسيا بسبب تفاعلات ذاتية عقب كل غيبوبة وبعد الشفاء من التسمم يحدث تغيرات في السلوك وعدم التركيز و أختلاط الأمور ببعضها وضعف الذاكرة و أضطراب عصبي وشلل رعاش وعدم توافق حركي ثم يحدث الموت خلال أسابيع .

وعلية فحدوث أي تأثيرات ضارة بخلايا الجهاز العصبي المركزي مؤدية لموتها و التي لا يمكن إصلاحها فهي لا تعوض أو تنقسم أو تصلح أو يحدث إحلال بغيرها ولكن يمكن أن تعوض بخلايا مساحة أخري لها نفس الوظيفة .

وعند تدمير القشرة المخية الخارجية مع عدم تأثر خلايا المخ الداخلية (التغير للحالة الأسفنجية) فينزع الميلين و الذي لا يتأثر في الألياف الصغيرة الرائقة للأعمدة مع عدم تأثر المحاور.

التسمم بالسيانيد (Cyanide poisoning) :

يؤثر السيانيد على المادة الرماديه بالمخ و الهيبوكامبيس (H 1) والقشــرة الداخلية للمخ وتلف القشرة الخارجية له والمادة البيضـاء وخاصــة (Corpus collagen) .

كما يعوق السيانيد أنزيم السيتوكروم أكســيديز (Cytochrome Oxidase) و يثبطه فيسبب تسمم خلوي أنوكسيمي (Cytotoxic anaxia) لنقــص الأكســيجين وهبوط في الضغط لتأثيره على القلب وهنا ينخفض تركيز الأنزيــم بالمــادة البيضاء . كما تظهر له سمية متأخرة (Delayed toxicity) مما يوحي بأنه تحـت ظروف تمكنه من أحداث أنوكسيا.

التسمم بالآزيد (Azide poisoning) :

يؤدى التسمم بمركبات الأزيد لحدوث تغيرات وتأثيرات ســامة متماثلــة لمثيلها في حالة التسمم بالسيانيد خاصة إعاقة وتثبيــط إنزيــم الســيتوكروم أكسيديز ولكن يزيد نمط التلف تعقيدا بهبوط في الضغط والقلب.

التسمم بثالث كلوريد النيتروجين (Nitrogen tri chloride poisoning) :

يسبب التسمم بثالث كلوريد النيتروجين هيستيريا وتتم عمليــة التســمم نتيجة تكون مادة ميثونين سلفوكسيمين بالجسم مع تغيرات بالــهيبوكامبيس (Hipocambus) ولكن دون تأثر خلايا الطبقة الهرمية (Pyramidal layer cells) أو خلايا منطقة (Fascia dentate : D) وتلف الألياف الموصلة القصــيرة و التــي تربط الأعمدة القشرية ولكن لا تحدث تلف بخلايا الجليا ولم يعــرف مــا إذا كان التلف هو تأثير أولى للمركب نتيجة التشنجات المتكررة .

ج- تلف من النوع (I-ج) : إسكميك أنوكسيا (Ischaemic anoxia):

ويحدث هذا النوع من التلف نتيجة نقص الدم الشرياني اللازم لتغذية المخ إلي مستوي أقل من المستوى المطلوب مما يؤدى لركود الدم بــالمخ وعــدم كفاية الإمداد في نفس الوقت تتراكم المواد الناتجة من عمليات التمثيل الحيوية كحمض اللاكتيك و الامونيا والفوسفات غير العضوية وهنا يتوقــف القلــب وتتضمن طورين من التغيرات:

١. طور التغيرات الأولية:عرقلة الإستفاده من الجلوكوز وتخليق البروتين والأدينوسين تراى فوسفات :

١-١-و هنا يكون التأثير على نفاذية غشاء الخلية فيزداد أو يقل الأدينوسين تراى فوسفات مع زيادة تحول الجلوكوز لطاقة ونقص تحول النشا المخزن .

١-٢-فقد نشاط الأنزيمات المؤكسدة لتغير حموضة السيتوبلازم فيقل نشاط مضخة الصوديوم وتنتفخ الخلية لأحتفاظها بالماء كذلك الليوسومات و الميتوكوندريا وتتسع الشبكة الاندوبلازمية الخشنة .

١-٣-زيادة اللاكتات بداخلها وتنخفض الحموضة فيتكور كروماتين النواة وفقد حبيبات الميتوكوندريا فيقل نشاط انزيماتها.

٢. طور التغيرات الثانوية :

٢-١ إنكماش السيتوبلازم

٢-٢-إختفاء مادة نيسل

٢-٣- زيادة سمك النواة وفقد تفاصيلها

٢-٤-درجة حموضة قوية أثناء الأفاقة من الأنوكسيا (فيتحول أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) من الحامضي أثناء المراحل الأولى للأنوكسيا إلى القاعدي أثناء المراحل الأخيرة وهو ما يفسر سر إختفاء حبيبات نسل فالشبكة الأندوبلازمية يحتوى على حبيبات دقيقة تحتوى على حمضي الديزوكسي نيوكليك و الريبونيوكليك .

وبصفة عامة يمكن القول أن العوامل الأربعة التالية تؤثر على عملية الإختناق :

١-إنقباض الشعيبات الهوائية التي تقوم بدخول الهواء للرئتين حيث كانت العامل الرئيسي لموت قطط التجربة .

٢-إنخفاض ضغط الدم

٣-إيقاف عمل الحجاب الحاجز لتوقف الإتصال العصبي العضلي حيث كانت هي العامل الأساسي لإختناق أرانب التجربة .

٤-توقف مراكز التنفس بالمخ (Respiratory centers) فهي العامل الأساسي المؤدى لموت القردة بالتجارب . وكل هذا يشير لأهمية عملية التنفس الصناعي كأسعاف أولي لعلاج التسمم .

وتنشأ الإستجابة العصبية الحادة للأنوكسـيا(Acute neuronal response):
لقلة الأكسيجين (Hypoxia) رغم مقاومة خلايا الأستروسـيت فيتـورم المـخ (أستسقاء) وتورم هذا النوع من الخلايا يكون بمثابة أسـتجابه سـريعة لقلـة الأكسيجين فيتراكم حمض اللاكتيك و الأمونيا والفوسـفات الغـير عضويـة لتتابع زيادة حموضة الدم نتيجة التحلل الهوائي للجلوكـوز داخـل الخلايـا بمستوى أكثر من خارجها .
كما تتورم خلايا الأوليجودندروسيت وتمتلئ بالسائل نتيجة وجود مسـتوى سام من التراى إيثيلين كما يتراكم السائل بين الحلقات فتنفصل بيـن الغطـاء الخارجي من المحور العصبي فتفسد المادة الأسفنجية (Sponge degeneration)

وتنشا الإستجابة العصبية المزمنة للأنوكسيا(Chronic neuronal response):
نتيجة حدوث تغيرات بطيئة في هيكل الليفة كإستجابة للتعرض المزمن حتـى تتكون ميكرومينوبولز (Microminopols) بقطر ٤–٨ أنجستروم ويوجد بكـثرة في الخلايا العصبية وخلايا الجليا وربما تكون وظيفتها توصيل المواد لذيـل و زوائد الخلية (فعند تعريض مرضى الليوكيميا لكلورات الفينكا أعطت نفـس الأعراض) .
و العلاقة بين هذه التغيرات وتدهور وظائف الخلية ليست معروفـة فمـن المرجح أن تلف عضيات السيتوبلازم القنوية يكون بسـبب نقـص تخليـق البروتين أو إعاقة توصيل المواد الهامة لنـهايات ذيـول الخلايـا والجـهاز العصبي الطرفي .

٢–محور الخلية (Axon : neurites) :
وهو أستطالة سيتوبلازمية لإحدى التفرعات الشجيرية الخارجـة مـن جسم الخلية ويتميز بقطرة الثابت ويبلغ طوله حوالي متر و ينتهي بتفرعـات جانبية وطرفية كثيفة (Collaterals) معطية بذلك توصيـل جيـد مـع الخلايـا المستقبلة ولذا تنتفخ نهاياتها بشكل صفحة شـبكية (Synaptic platelet) تنقـل النبضات : السيالات العصبية بصورتها الأصلية (الأشارات الكهربية) بطـول الخلية لتفرعات شجيرية لخلية أخرى أو ليفة عضلية أو غدة .

ويمكن أن تهاجر أنزيمات و بروتينات أخرى من جسد الخلية (Soma) بـالنقل المحوري في نفس الإتجاه (Anterograde : Axonal transport) وذلك خلال بلازما المحـور(Axoplasm) إلـى نـهايات العصـب . أمـا النقـل فـي الاتجـاه المضاد(Retrograde) فهو محتمل حدوثـه أيضـا ويعـد اضطـراب النقـل المحوري بواسطة مركب ميثيـل -ن- بيوتيـل كينـون أو بمركـب ٢و٥ هكساديون هو ما يضعف سلامة وظيفة الخلية العصبية(Impairs the functional integrity) .

السموم والملوثات البيئية والعقاقير المسببة لتلف محور الخلية

(Axonopathy) :

تكون التأثيرات السامة على محور الخلية العصبية خاصة فـي الجـهاز العصبي المحيطي (الطرفي) هي أغلب الأنماط العامة للسمية العصبية .

وأغلب المواد التي درست وبكثافة في هذا الصدد كلها مواد تسبب فسـاد محـوري(Axon degeneration) في المحاور البعيدة (Distal axons) للجهاز العصبي المركزي و المحيطي وهو ما يسمى بالإعتلال المحوري البعيد المركـزي و المحيطي (Centriperipheral distal axonopathy).

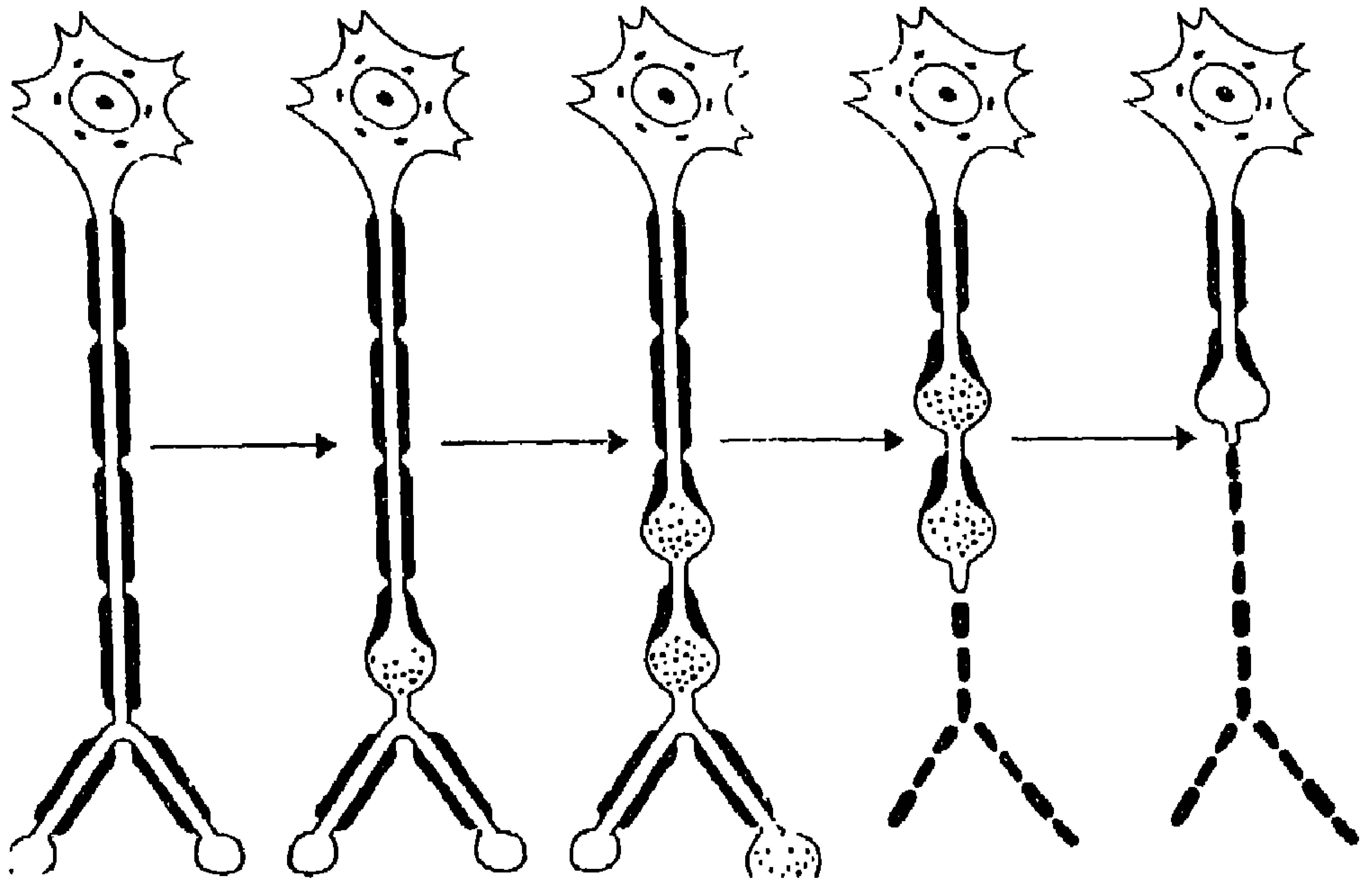
والآلية البيوكيميائية للتأثيرات السامة لهذه المواد غير معلومة بـالضبط فالتأثير النهائي يكافيء قطع العصب (nerve cutting) وهو ما يسمى بتلـف أو فساد واليريان (Wallerian degeneration) حيث يلاحظ كل من النـهايتين عنـد القطع واضحة ومنتفخة ميكروسكوبيا كما لو كان قطعا طبيعيا أو كيميائيا ثـم تبدأ النهايات في الدخول في التغيرات الفسادية لتفاعل الميلين بين العقد وفـي النهاية يتحطما ويتلفا معا مـع مـا تبقـى مـن المحـور بعمليـة الإلتـهام (Phagocytosis) ونجد أن جسم الخلية و الذي دخل محورها في تغيرات عنيفـة كروماتوليتية (Chromatolytic) بينما تتقلص التفرعات الشجرية (shrink) .

و تتجمع خلايا شوان كأستجابة لجسم الخلية للضرر في المحـور فـي تجمعات ويحدث إزالة للميلين وزيادة في النشاط التخليقي بجسم الخليـة مـع انتفاخ وأذابة (dissolution) لأجسام نسل وحركة النوية تجاه غشـاء الخليـة (تحلل كروماتولينى) و التي تشير بتخليق بلازما جديده بالمحور حيث تنتقـل العناصر المخلقة بطول المحور.

وتقسم الكيماويات التي تحس مرض محور الخلية البعيد إلى قسمين:

١-مرض محور الخلية والناتج عن التعرض لمركب أورثو-كريزول فوسفات و الذي يظهر ندب (focal) أو عديد من الندب المتراكمة بالإندوبلازم الشبكي الناعم (Smooth Endoplasmic Reticulum : SER) قبل فساد المحور البعيد.
٢-انتفاخ المحور لتراكم الخيوط (filament) نتيجة التعرض لثاني كبريتيد الكربون و الأكريلاميد و الهكسان العادي وهنا يجب التنويه بأن هذه الخيوط تنتقل بإنتقال محوري بطيء وبالإندوبلازم الشبكي بواسطة نقل محوري سريع . أما الفساد الذي يبدأ بعيدا (Distally) والمعروف بأسم الموت الخلفي (Dying back) و هو الذي يمتد إلى جسم الخلية شكل رقم (٣-٥) .

والعديد من التوكسينات المحورية تؤدى لعدم انتظام إنتاج الطاقة الخلوية وهو السبب الرئيسي في السمية .



شكل رقم (٣-٥) : فساد المحور من الخلف (Dying back Axon Degeneration

ويتميز المرض المحوري لمحور الخلية كما سبق إلى:

أ-مرض محوري بعيد (Distal Axonopathy) :

وهو أما ناجم عن تلف مباشر للخيوط العصبيـة (Neuro filaments) مـع الأجزاء المتعرضة لوقت طويل أي الأجزاء البعيدة بطول المحـور و التـي تتأثر في البداية . أو ناجم تأخر النقل المحوري للخيوط العصبيـة حتـى أن الجزء البعيد من المحور لا يمد بكفاءة .

ب-مرض محوري قريب(Proximal Axonopathy) :

و احدي أشكال هذا المرض ينتج من التعرض لمركب : بتيـا و بتيـا-إيمنو داى بروبيو نتريل (B,B-Imino di propyo nitrile : IDPN) و التي غالبا مـا تستخدم في بعض الأحيان كنمـوذج لإظـهار مـرض الخليـة الحركـي بالحيوانات (Motor neuron disease) حيث يكون تأثيرها الأولى تـأخير النقـل المحوري للخيوط العصبة للجزء القريب من المحور فينتفـخ هـذا الجـزء ويضمر (Atrophy) الجزء البعيد المحور.

و كثير من السـموم و الملوثـات البيئيـة (Environmental toxicants & pollutants) تؤثر على محور الخلية ولهذا تسمى بالسموم المحوريـة (Axonic poisons) مثل مركب الددت(DDT) و العديد من مماكناتـه (Analogues) و هـو مبيد كلوريني عضوي (Chlorinated hydrocarbon) ،شكل رقم (٣-٦) وكذلـك البيريثرويدات (Pyrethroids) والمؤدية لإثارة محور الخلية(Excitation) الحـامل للرسائل (Carrying massages) في صورة نبضات كهربية (سيالات عصبيـة : Nerve impulses) لوجود اختلاف في الجهد الكهربي (Electric potential) بيـن داخل وخارج الغشاء المحدد لمحور الخلية العصبية .

ويمكن تتبع تأثير عدد كبير من الكيماويات السامة المؤديـة لأمـراض المحور البعيد (Distal axono pathies) أو بالغلاف الميلينـي للمحـور (Myelino pathies) كذلك جسم الخلية (Neuropathies) باستخدام الطريقة التى تفحص فقـط مكانين وهما: النخاع المستطيل (Medulla oblongata) و العصب (Tibia) وهنـا تستخدم تقنية خاصة لتثبيت النسج (Tissue fixation) وبصبغات مناسبة.

كما يمكن استخدام تقنيات بيوكيميائية لتقدير أسترات الكولسـترول فـي البلازما أو إنفراد مستويات من أنزيم بيتا -جليكورونيديز و أنزيم بيتا-

2-o-Chlorophenyl-2-p-chlorophenyl-1,1,1-trichloroethane (o,p'-DDT)

2,2-(o-Chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (o,o'-DDT)

2,2-Diphenyl-1,1,1-trichloroethane

1,1-Dichloro-2,2-bis(p-fluorophenyl) ethylene

1,1,1-Trichloro-3,3-bis(p-fluorophenyl) propene

1,1,1-Tribromo-2,2-bis(p-bromophenyl) ethane

4,4'-Difluorobenzhydrol

4,4'-Difluorobenzophenone

1,1,1-Trifluoro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane

2,2-Bis(hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane

2,2-Bis(acetoxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane

2,2-Bis(p-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene

1,1,1-Trichloro-2-o-bromophenyl-2-p-bromophenyl ethane

1,1,1-Trichloro-2-o-tolyl-2-p-tolyl ethane

1,1,2-Trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(1-hydroxynaphthyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(1-acetoxynaphthyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-anhydro-bis-(2-hydroxynaphthyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis-(p-iodophenyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2-o-anisyl-2-p-anisyl ethane

1-Chloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane

(1,1,1-Trichloro-2-methyl-2-propanol)

1,1,1-Trichloro-2,2-di-p-tolyl ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(p-bromophenyl) ethane

1,1,1,2-Tetrachloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane

1,1,1-Tribromo-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(4-chloro-3-nitrophenyl) ethane

1,1-Dichloro-2,2-bis(p-bromophenyl) ethylene

1,1-Bis(p-chlorophenyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-di-p-methoxyphenyl ethane

1-(p-Chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethyl ester of acetic acid

1,1,1-Trifluoro-2,2-bis-(p-fluorophenyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(p-tert-butylphenyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis[p-(n-propoxyphenyl)] ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis[p-(n-butoxyphenyl)] ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-di-3,4-xylyl ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(p-fluorophenyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis-(chlorothienyl) ethane

Trichloromethyl)-tris-(p-chlorophenyl) silane

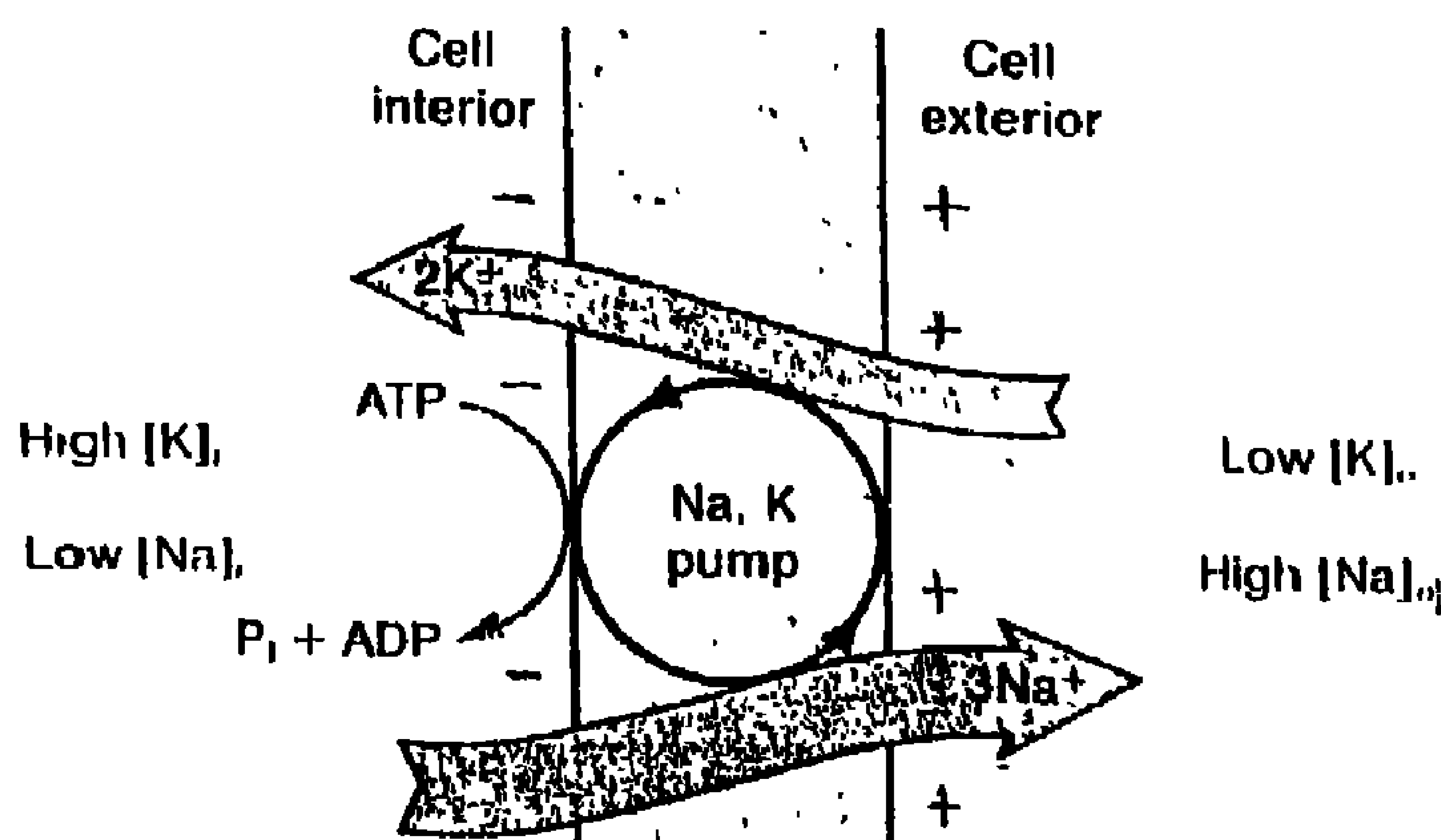
شكل رقم (٣-٦) : مركب الددت و مماكناته

جلاكتوسيديز وهما مميزان لفساد واللـــيرين (Wallerian degeneration) كذلــك قياس مستوى أنزيم الكولين أستيريز بالبلازما وكرات الدم الحمــــراء والمــخ لمعرفة نسبة التثبيط خاصة مع السموم أو المبيدات المثبطة لـــها كـــالمبيدات الفوسفورية والكرباماتية العضوية .

و إذا أمكن توصيل داخل الغشاء بخارجة بموصل جيد فإن تيـــار ســـوف ينساب و حجم هذا الجهد سوف يختلف بعض الشيء ولكـــن ٧٠ ملليمفولــت وهى القيمة العامة و بالتالي يمكن القول أن غشاء الخلية مستقطب (Polarized) وهذا الأستقطاب أو الاختلاف في تركيز الأيونات بالداخل (حيـــث تركــيز أيونات البوتاسيوم أعلى بالداخل عن الخارج) والخـــــارج (حيــث تركــيز أيونات الصوديوم والكلور أعلى عن الداخل)

فالنبضات (Impulses) أو السيال العصبي الذي ينقله المحور عندما تتكلــم الخلية العصبية للخلية المجاورة لها فإنها تأخذ شكل العكسية المؤقتة للقطبيـــة فإذا وضع الكترود بالمحور وسجل الداخل والخارج في وضع الراحة نجـــده يسجل ٧٠ ملليمفوت وعند مرور السيال يكون الغشاء غـــير مســـتقطب أي إنخفاض الجهد للصفر وهنا تحتاج لحدوث إستقطاب عكسي قليل مع الجـــهد الوصل إلى ١٠ ملليفولت مع سالبية خارج الغشاء وفى وقـــت قصــير (١ ملليثانية) فان الجهد في طور الراحة (Rested phase) و الذي يأخذ شكل موجـة لا إستقطاب (Depolarization) بسبب نفاذية الصوديوم لداخل المحور(والتي يبلغ تركيزه عشرة أمثال تركيزه بالخارج) فتسبب إيجابيتـــه فـإذا كـانت بوابـة الصوديوم (Na-gate) تفتح سريعا حيث يتدفق الصوديوم بتركيز متدرج وبعد ا ملليثانية تقفل بوابات الصوديوم مرة أخرى بشدة وتسمى بظـــاهرة (Sodium inactivation) وبعد فترة قصيرة يظهر الغشاء زيادة في نفاذية البوتاسيوم وهنـــا ينخفض تركيزه في الأتجاه العكسي فيزداد تركيزه ويعاد التركيز المتدرج بين داخل وخارج الخلية وتسمى عملية حركة أيونـــات الصوديـــوم والبوتاســـيوم بمضخة الصوديوم –بوتاسيوم(Na-K pump) حيث تحتاج لطاقة لرفع الصوديوم لخارج العصب ورفع البوتاسيوم لداخل العصب وكلاهما ضد التـــدرج فـــي التركيز(Gradient against concentration) وتتميز هذه المضخة بملازمتها في

العمل لأنزيم (Na-activated ATP-asc) لكسر جزيىء الأدنيوسين تراى فوسـفات (ATP) و توجد فقط في الأغشية المثارة ن شكل رقم (٣-٧) .

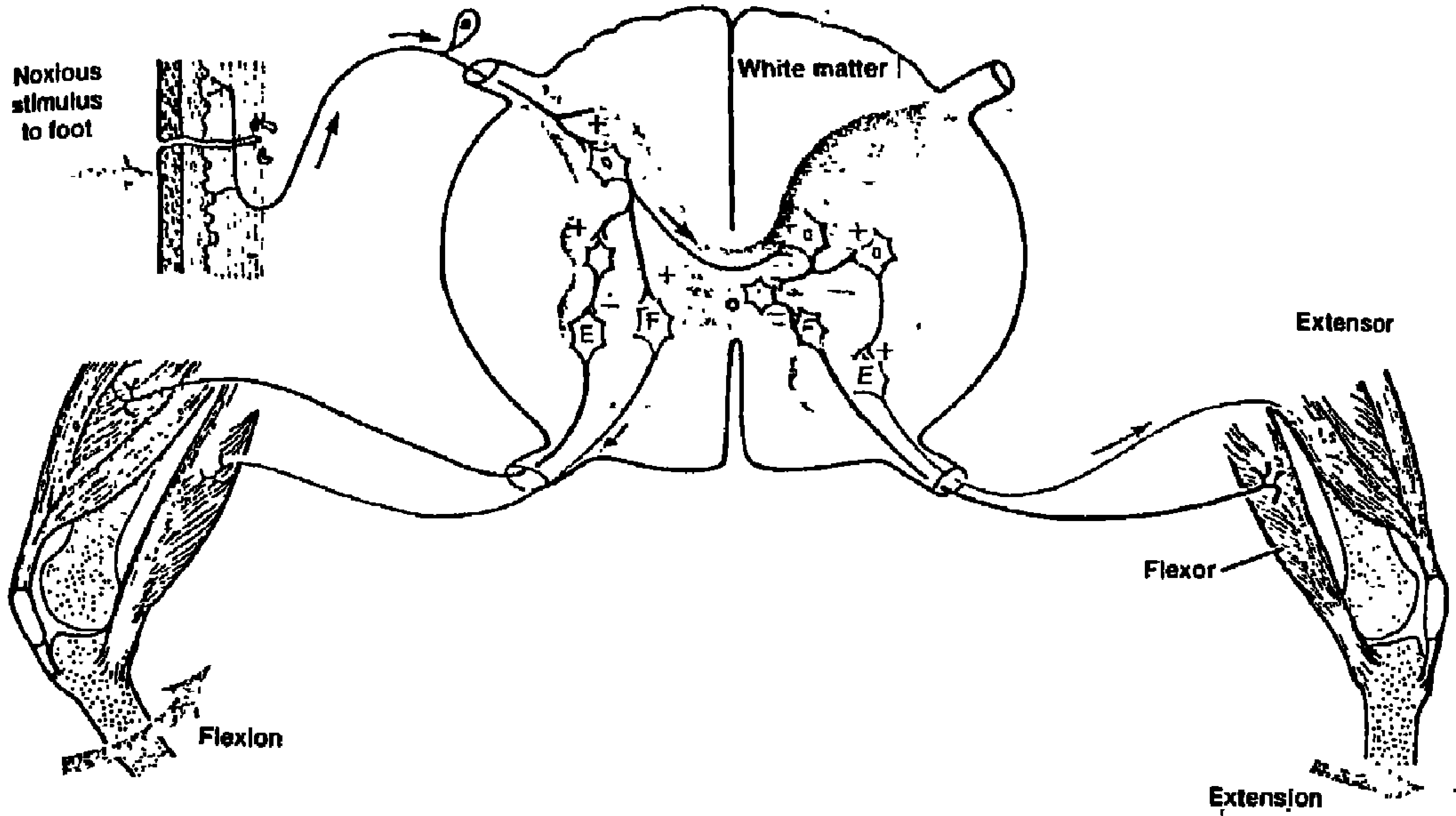


شكل رقم (٣-٧) :المشاركة المباشر والغير مباشر لمضخة الصوديوم في جهد الراحة (فلكون نسبة التبادل ٣صوديوم : ٢ بوتاسيوم فتساهم المضخة مباشرة في جهد الراحة بإزالة الشحنة الموجبة من داخل الخلية و لثبات تركيز البوتاسيوم العالي الداخلي فإن المضخة تسهم و بطريقة غير مباشرة في جهد الراحة)

و الأختبار الأكثر تخصصا و المنفذ لمثل هذه المجموعة من الكيماويـات السامة كالمبيدات الهيدروكربونية العضوية كالددت(DDT) وكذلـك السـموم الطبيعية النباتية كالبيريثرويدات (Botanical poisons : Pyrithroids) هـي قيـاس الناقل المنبه لأنزيم أدينيلات سيكليز (Adenylat cyclase) وكذلك أنزيـم (Na/k - ATP-ase) فهي اختبارات خاصة جدا بالمواد السامة المؤثـرة علـى وظيفـة المستقبل (Receptor function) وكذلك تثبيط أنزيم الكولين أستيريز (كمـا فـي حالة السموم الفوسفورية العضوية والسموم الكرياماتية العضوية) فـالددت و البيريثرويدات تؤثر على توصيل النبض ويمكن دراسة ذلك التأثير بالتقنيـات الأليكتروفسيولوجية(Electro physiological techniques) .

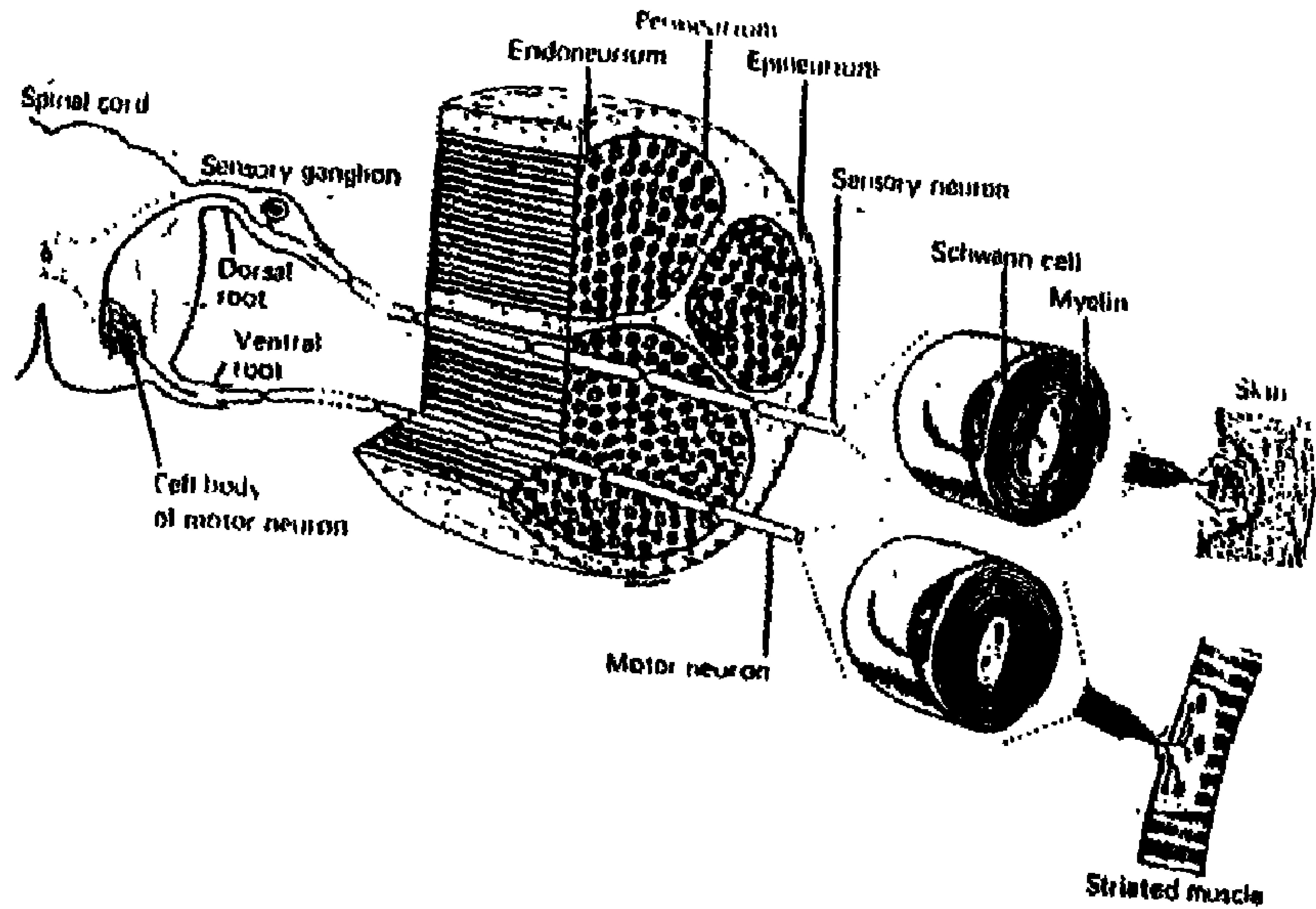
التغيرات في الصفات التوصيليه
نتيجة التلف التركيبي
(Structure damage)

يمثل الشكل التخطيطي التالي رقم (٣-٨) خلية عصبية محركـــة (Motor neuron) حيث يمثل المحور العصبي والمتصل بالعضلة وخلية حسـية(Sensory neuron) في حين يجرى محور الليفة الحسية الموردة (Afferent) من الخليـــة أو العضلة للجهاز العصبي المركزي فهذه الألياف الطولية (محـــــاور الخلايـــا العصبية) حساسة للعديد من المواد الكيميائية والسموم والملوثات البيئيـــة و التي تكون نشطة بطرق بيوكيميائية عديدة ولكن الصفة العامة المميزة للتسـمم بها هي تأثر النقل المحوري (Axon transport) ، شكل رقم (٣-٩) .



شكل رقم (٣-٨) : رسم تخطيطي يوضح نوعى الخلايا العصبية الطرفية (Peripheral neurons) والخلايا العصبية الحسية(Sensory)

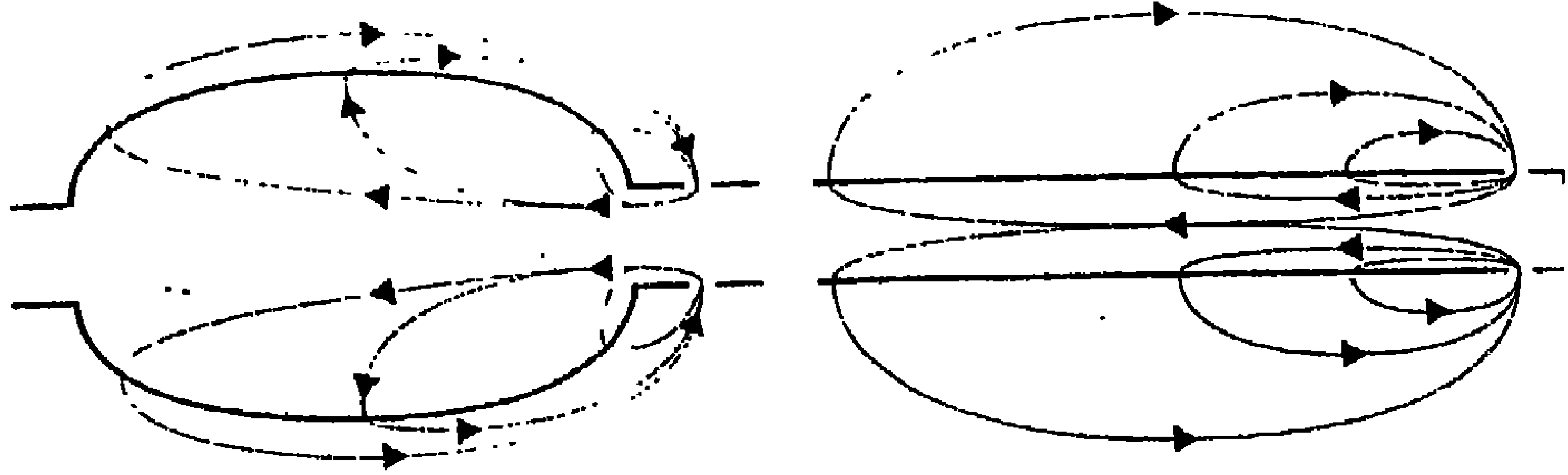
(والتي تنقل معلومات الإحساس من الخلية أو العضلات والخلايا العصبية المحركة (motor) و التي تنقل المعلومات إلى العضلات الهيكلية (ويلاحظ أن جسم نوعي الخليتين يكون في العقد الشوكية (Spinal ganglia) والحبل الشوكي (Spinal cord) على الترتيب).



شكل رقم (٣-٩) :الألياف الحسية و الحركية بعصب طرفي

التلف التركيبي للمحور (Structure damage) :

إن التلف في الألياف العصبية سواء كان ميكانيكي أو كيميائي الأصل فغالبا ما يصاحب بانتفاخ وتقلص الليفة (Fiber swelling or constriction) وبالأخذ في الاعتبار المعرفة الطبيعية الحيوية يمكن الفرض بأن هناك تشوهات (Deformations) ربما تتضح من الاضطرابات في توصيل النبضات كانخفاض في معدل التوصيل أو وقف أو سد كلي لجهد الفعل وبفرض ذلك أثناء تطور انتفاخ المحور وأنه لا توجد تغيرات أساسية حادة في تركيب الغشاء فإن وقف النبض يمكن شرحه كما يلي بالشكل رقم (٣-١٠) :



شكل رقم (٣-١٠) : تولد جهد الفعل(action potential conduction) بواسطة الدوائر الموضعية للتيار(Local current circuits)

فعلى اليسار بالشكل السابق تظهر أهم ظاهرة كهربية حادثة بينما جهد الفعل يصل حيث يظهر المحور جهد فعل على اليسار و تمثل الفتحة بالغشاء قنوات الأيونات و التي من خلالها تتحرك أيونات الصوديوم و الكالسيوم ، فحركة الأيونات تسبب تيار دائري موضعي يتطور حول المساحة النشطة وهذا التيار سوف يزيل استقطاب الغشاء الذي مازال غير نشط ولهذا فأي جهد فعل يمكن وأن يظهر كثيرا وهذا سبب كون جهد الفعل غالبا ما يشير إلى ظاهرة انتشار ذاتية(Self-propagating phenomena) .

أما في الجانب الأيمن من الشكل فيظهر التنبه الحادث في المحور المنتفخ وتغطى التيارات الدائرية الموضعية أكبر مساحة ممكنة من الغشاء وبالتبعية فإن كثافة التيار سوف تقل طالما أن عدم الاستقطاب المتولد يكون موضعي والخفض في عدم الاستقطاب يمكن أخذة في الاعتبار بأن الحد الحرج ليس طويلا وهذا في حالة ما إذا سبب الانتفاخ وقف أو سد التوصيل.

أما إذا لم يحدث وقف للتوصيل فان توصيل متأخر سوف يلاحظ وهذا التأخر يكون قائم كما يلي:

فإذا كان الغشاء رقيق جدا ويفصل طبقتي سائلين موصلين و بسعة معقولة (حوالي ١ ميكروفرات (MF)/سم٢) و أي تيار يمر خلال الغشاء له تصرف(Discharge) لهذه السعة وهو ما يأخذ وقت .

ويلاحظ أن الغشاء يأخذ وقت لكي يزال عدم استقطابيتة وهى في حالة الانتفاخ عن المساحة الغير منتفخة وهذا هو لماذا عند الإنتفاخ فان جهد الفعل يكون متأرجح (hesitate) للحظة .

وهناك ظاهرة أخرى و التي ربما تحدث عند الانتفاخ وهى الانعكاس (Reflection) أو ما يسمى بالتكرار (Repetitive) فبعد تنبيه الخلية المستمر لإنتاج جهد الفعل لفترة من الوقت نجدها تستمر في الاتجاه الخاطئ و التأخر الناتج عن الانتفاخ ربما يكون كبير فالغشاء و الذي يصبح منعكس (Refectory) نتيجة مرور جهد الفعل يأخذ وقت كافي ليصبح مثار مرة أخرى وهنا يصل مرة أخرى لقيمة الحد الحرج بواسطة تيار الاستقطاب والذي مازال موجود وطالما أن جهد الاستقطاب سوف يعود للخلف في الاتجاه الذي أتى منه (الانعكاس).

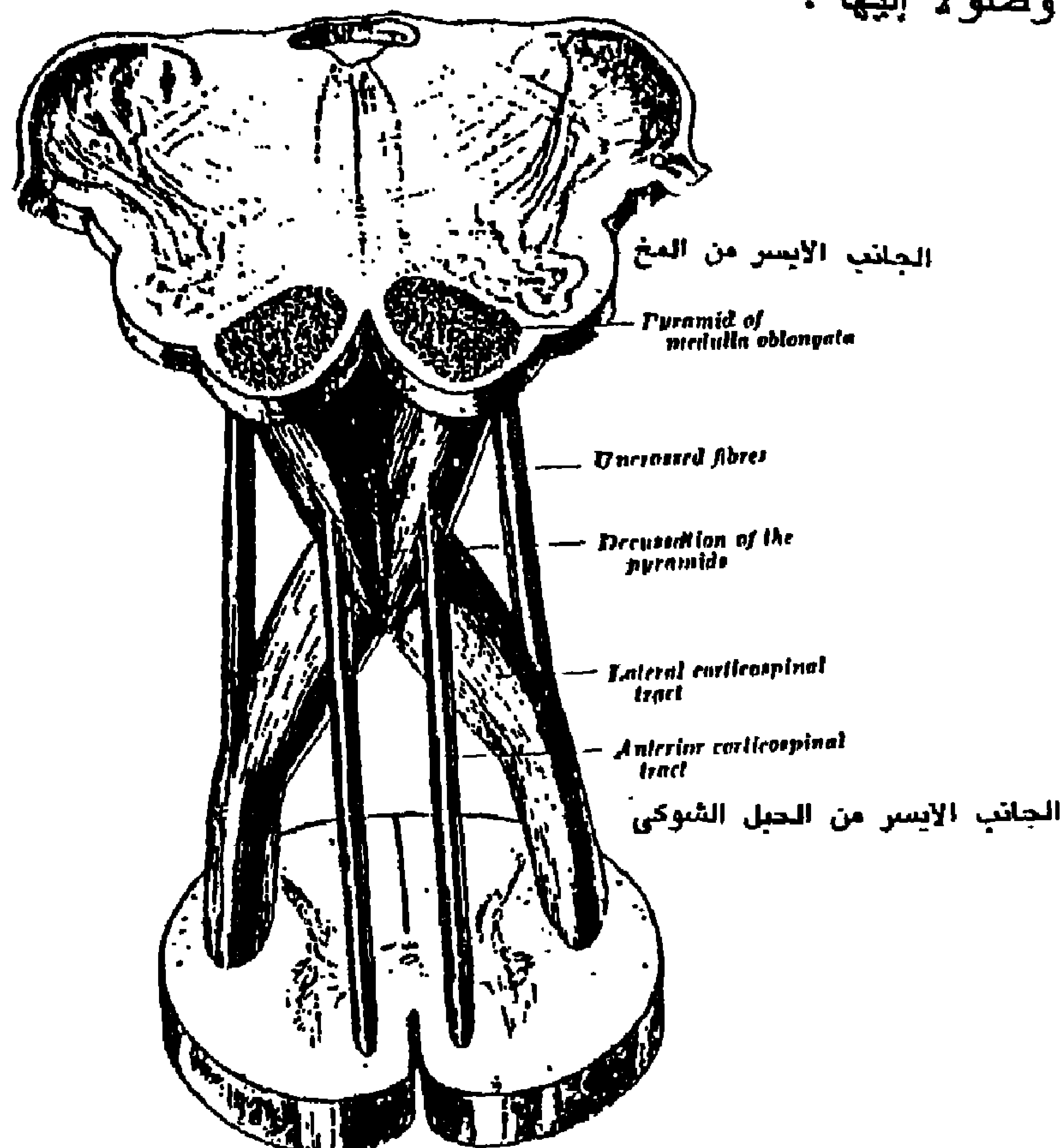
ويجب التنويه بان عدم الانتظام في التوصيل إلى هذا الحد يعطى الصورة لظاهرة مماثلة في القلب وطالما نضع ذلك في ذهننا بان السابق يتضمن خلية واحدة فقط بينما القلب يعامل كنسيج كامل.

والتيارات الدائرية الموضعية لها أهميتها القصوى في التقنيات الاليكتروفسيولوجية المنافسة وهذه التقنيات يمكن استخدامها لتقدير التلف الناجم عن التسمم بالسموم العصبية بالحيوان وبالبشر.

وربما من المحتمل أن تكون هناك مسارات أخرى يكون فيها الإنحراف بالجهاز التوصيلي للخلايا العصبية المتضمنة لإضطرابات في النقل و التي ربما تتطور ، وبعد كل هذا يفترض أن تركيب الغشاء لا يتغير بالسموم العصبية فقنوات الأيون طالما تكون جزء من الغشاء يحتاج إلى إحلال منتظم (Regular replacement). فالتغيرات في تركيب قنوات الأيون بالغشاء يعتقد أنها تسبب أضطرابات في التوصيل وهو ما يماثل كلا العمليات الحادثة و تأثيرات كثيرة متخصصة يعتقد أنها بتأثير المواد المؤثرة على الألياف الحسية أولا ثم تخريب وتلف الألياف الحركية فقط في المراحل الأخيرة.

فعقب ظهور سمية المضاد الحيوي للأورام دوكسوروبيسين (Doxorubicin)

على العقد الحسية ربما تفقد وظيفتها تماما بينما الخلايـــا المحركـــة مـــازالت سليمة (تأثير حركية :كينيتكية السم) وبعد هذا تتركز العقد الحســـية خـــارج الحبل الشوكي ، شكل رقم (٣-١١) بينما تتركز الخلايا الحركية في القـــرن البطني بالحبل الشوكي (Ventral horn) ولهذا يعتقد أن الخلايا الحســـية أكـــثر الخلايا وصولا إليها .



شكل رقم (٣-١١) : رسم يوضح اتصال الجانب الأيسر من المخ بالجانب الأيمن من الحبل الشوكي واتصال الجانب الأيمن من المخ بالجانب الأيسر من الحبل الشوكي (حيث تعبر أغلب الألياف العصبية الحركية إلي الجانب الأخر عدا عدد قليل منها يبقي في نفس الجانب)

والمواد الكيماوية التي لها تأثير عكسي تماما (أي أنها تخرب وتتلف الخلايا الحركية أولا ثم الخلايا الحسية) و المسماة بظاهرة المرض العصبي المتأخر (Delayed neuropathy) و الذي يحث بالسموم الفوسفاتية العضوية وربما أثناء التسمم المستمر يتطور الانتفاخ ويكون من المحتمل حدوث ظاهرة (Cross talk) وهى ظاهرة تنبيه محور نشط لمحور آخر متاخم له نتيجة التيارات الدائرية الموضعية فتحت الظروف العادية فان التيارات الدائرية الموضعية تكون موجودة ولكن ترتب(rigid) المحاور و تأثيرها المنعزل بالغلاف الميليني يمنع هذه التيارات من تنبيها للمحاور المجاورة .

ومن أمثلة السموم و الملوثات البيئية والمواد الكيميائية السامة له ما يلي :

١-**أكريلاميد** : وهى إحدى مواد الصناعة الخام والمتعرض لها الكثير خاصة العمال العاملين في مصانع تخليقها أو نواتجها الثانوية .

٢-**ايسونيازيد:** وهو مضاد بكتيري شائع الاستخدام لمرضى السل (Tuberculosis) .

٣-**هكساديون:** و يعد كممثل للمذيبات العضوية كالهكسان العادي ويتعرض له كثيرا من العاملين بالمعامل ومصانع الكيماويات و البتروكيماويات .

٤-**بيتا-إيمينوبروبيونتريل** (β-IDPN) : وهى إحدى المواد الخام في صناعة الألياف البلاستيكية

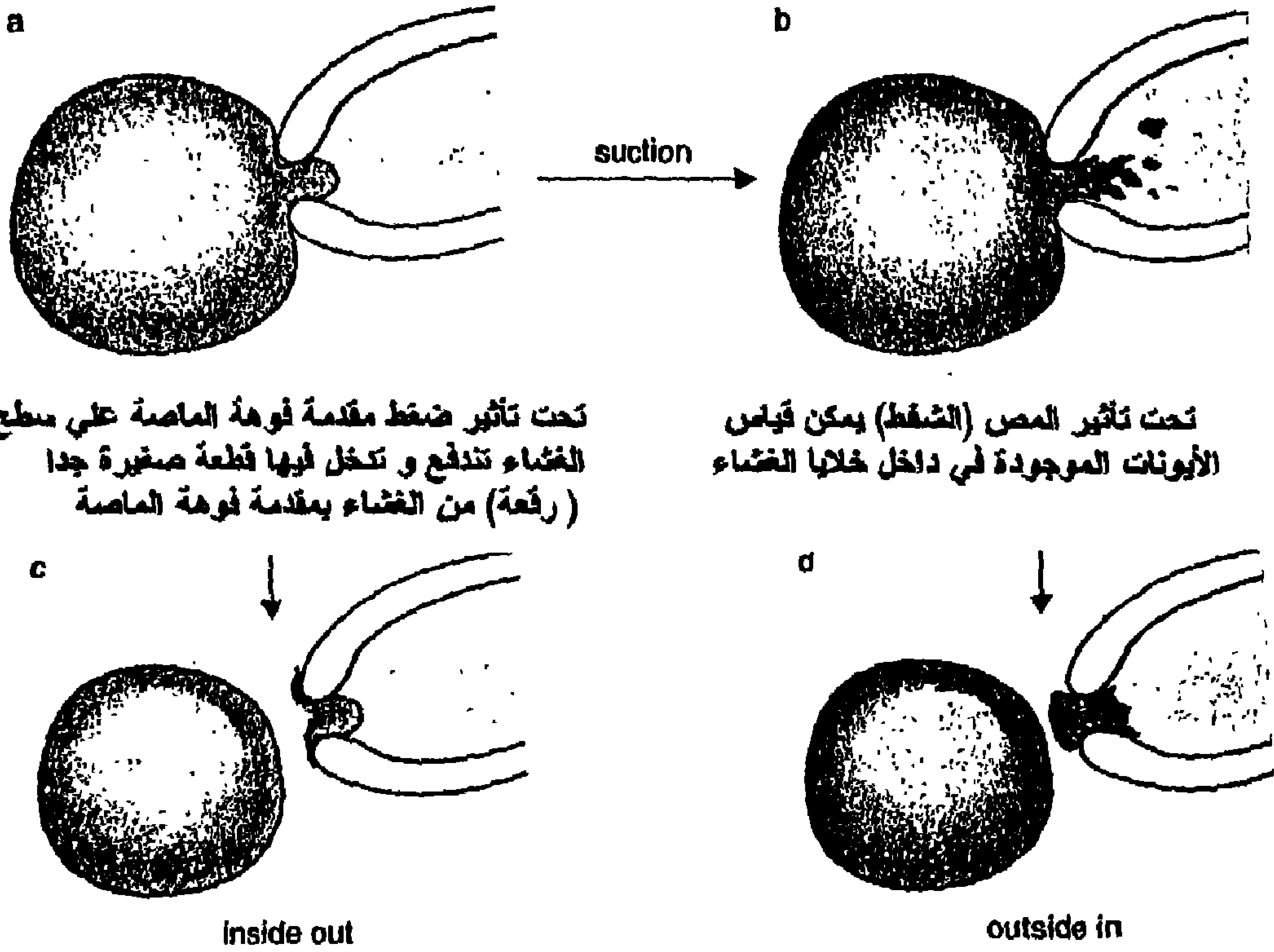
٥-**الكالويدات الفينكا:** خاصة الكالويد فينرستين (Vineristin) والكالويد فينبلاستين (Vinblastine) وكلاهما يستخدم لوقف النشاط البيولوجي للخلية (Cytostatics) .

الباب الرابع

السموم و الملوثات البيئية المؤثرة على قنوات الأيونات

السموم المؤثرة مباشرة على قنوات الأيون (Ion –Channels) :

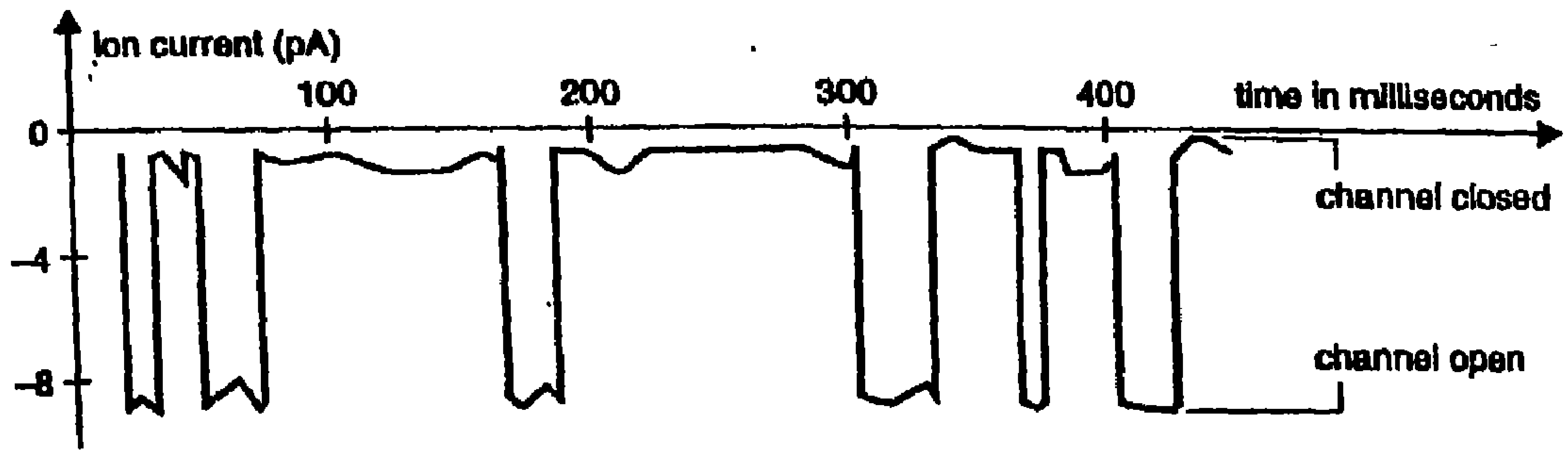
ينتج جهد الفعل (Action potential) كنتيجة لوجـــود قنـــوات الأيـــون ذات الجهد المثار (Potential excitable ion cannal) في الغشاء العصبي ، وإذا ما أخذنا في الإعتبار نوعي قنوات الأيون بالمحاور العصبية والمسماة بقنوات أيـــون الصوديوم والبوتاسيوم وهي أغشية بروتينية متخصصـــة تنشـــأ (Protrude) خلال الغشاء في حين قديما تم شرح وجود هذه القنوات بما يســـمى بطريقـــة (Voltage -clamp)) و يتم شرحها حديثا بما يسمى بطريقة(Patch clamp method) والموضحة بالشكل رقم (٤-١) التالي حيث تبنى هذه الطريقة على ظـــاهرة أن نقطة الخاصة الشعرية للزجاج تظل ملامسة للغشاء .



<u>شكل رقم (٤-١):</u> طريقة ملزم الرقعة (Patch clamp method)
والتي تتضمن ضغط ماصة دقيقة نظيفة في مجابهة الخلية حتى تتكون سدادة محكمة (giga-seal) بين الجدار الزجاجي وغشاء الخلية نتيجة المقاومة الناتجة بين الزجاج والغشاء

وهذا التلامس يكون ضيق و محكم (tight) حتى أن الجسيمات المذابة الصغيرة كالأيونات لا يمكنها المرور و تكون النتيجة هي أن جزء من الغشاء والغير ملامس مع الماصة يكون معزول تماما خلال الماصة فان التيار المار خلال هذا الجزء من الغشاء (الرقعةPatch) يتم قياسه .

والتيارات الأيونيه خلال هذه المساحة الدقيقة جدا من الغشاء يمكن أيضا دراستها مع التحكم الكامل في تركيب السوائل بكلا جانبي الغشاء وهذه الطريقة توضح طبيعة ووظيفة قنوات الأيون ، شكل رقم (٤-٢) فهذه القنوات لا توصل باستمرار ولكنها أما مفتوحة أو مقفولة (Striking). و طالما أن قنوات الأيون مفتوحة أو مقفولة فيمكن أن يستدل (deduced) من عدم مرور التيار خلالها .



شكل رقم (٤-٢): تسجيل قنوات الأيون بطريقة (Patch clamp method)

ونتائج هذا الشكل تبين مدي تأثر الأسيتيل كولين بقناة الأيون في خلية عضلية :

أ- قناة الصوديوم(Na-cannal):

وهى المسئولة عن الأستقطاب السريع خلال جهد الفعل . وهى بروتين به ثقب تمر خلاله أيونات الصوديوم إختياريا ، شكل رقم (٤-٣) وتعتمد الإختيارية في التفانية على جهد الغشاء في هذا الأتجاه.

ولقناة أيون الصوديوم آليتين للفعل هما :

- **آلية قفل البوابة(m-gate)** : خلال جهد الراحة للغشاء وتفتح سريعا خلال اللا أستقطاب وغالبا ما تشير في بعض الأحيان إلى تنشيط الصوديوم (Na-activation) .

- **آلية قفل البوابة (h- gate)** : وتفتح خلال حالة الراحة (Resting state) وتقفل أكثر بطأ عن البوابة الأولى (m) بعض الشيء خلال اللاإستقطاب . وهذه الآلية تشير لعدم تنشيط الصوديوم (Na-inactivation) .

وعلية تفتح البوابة (m) عند اللاإستقطاب لبدء جهد الفعل أي بدء تدفق أيونات الصوديوم (Na) ويقفلها فإن البوابة(h) تبدأ في إعادة القطبية جزء من جهد الفعل.

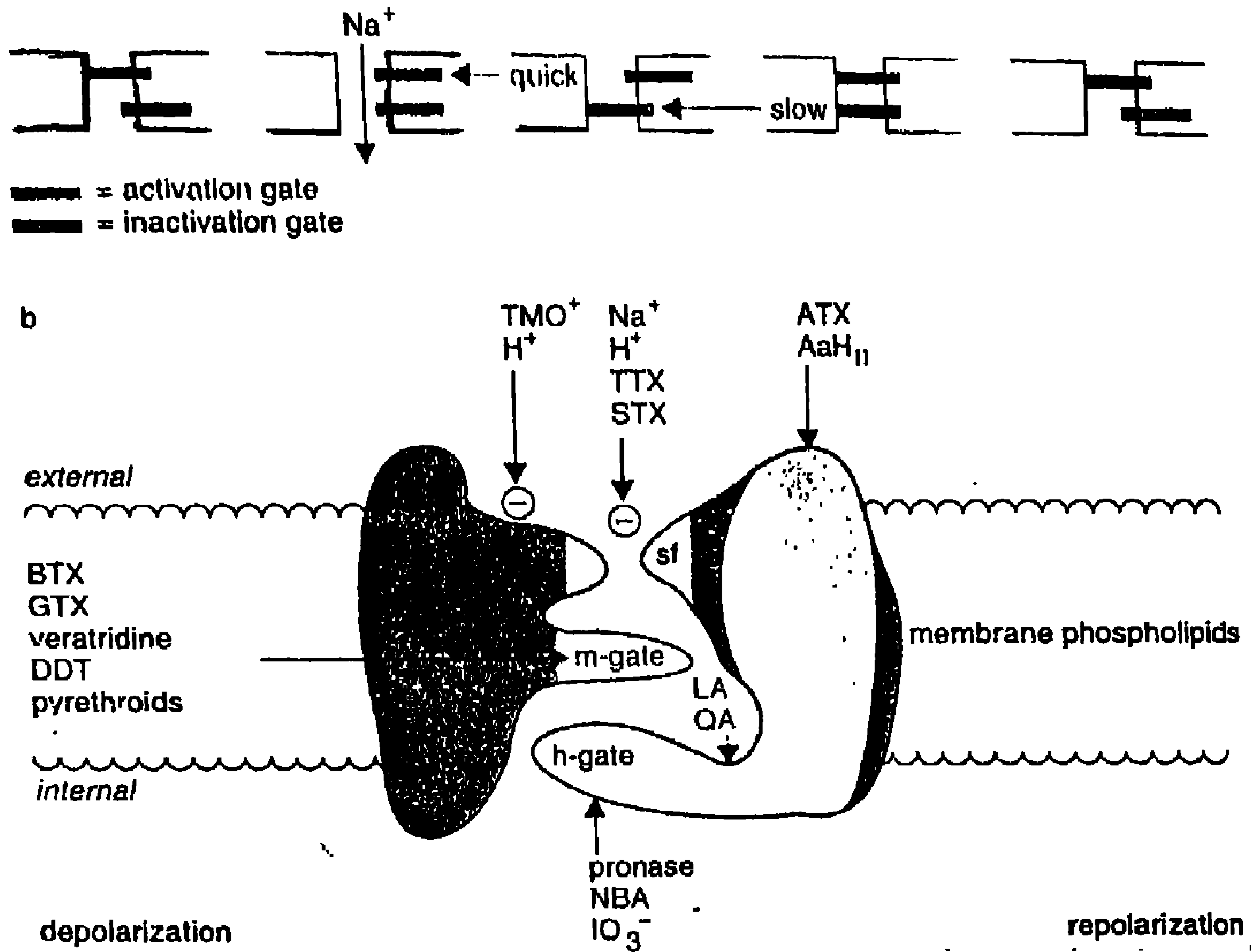
مما سبق يتضح أن قناة الصوديوم البروتينية (Na-channal protein) هي جزيء معقد جدا ولهذا فليس مدهشا أن هناك مواد متفاوتة لها مدى واسع من التأثيرات على هذه القناة .

حيث تؤدي تترادوتوكسين (TTX) و ساكسيتوكسين (STX) وأيونات الهيدروجين(H^+) إلي سد المرشح الإختياري (s f) و يرتبطوا بالموقع السالب الشحنة مثل أيونات الصوديوم . حيث تجعل مادة تراي ميثيل أوكسونيم (TMO) غير مثارة للترادوكسين (TTX) و تختزل نفاذيتها للصوديوم ،و ترتبط مادة تراي ميثيل أكسونيم (TMO) مع أيونات الهيدروجين بالوقع السالب الشحنة الثاني في النهاية الممتدة لقناة الأيون . و يمنع أنزيم البرونيز(Pronase) و مادة ن-بروموأسيتاميد (NBA) و أيونات اليودات (IO_3) قفل البوابة (h-gate) بداخل الغشاء ، شكل رقم (٤-٤) .

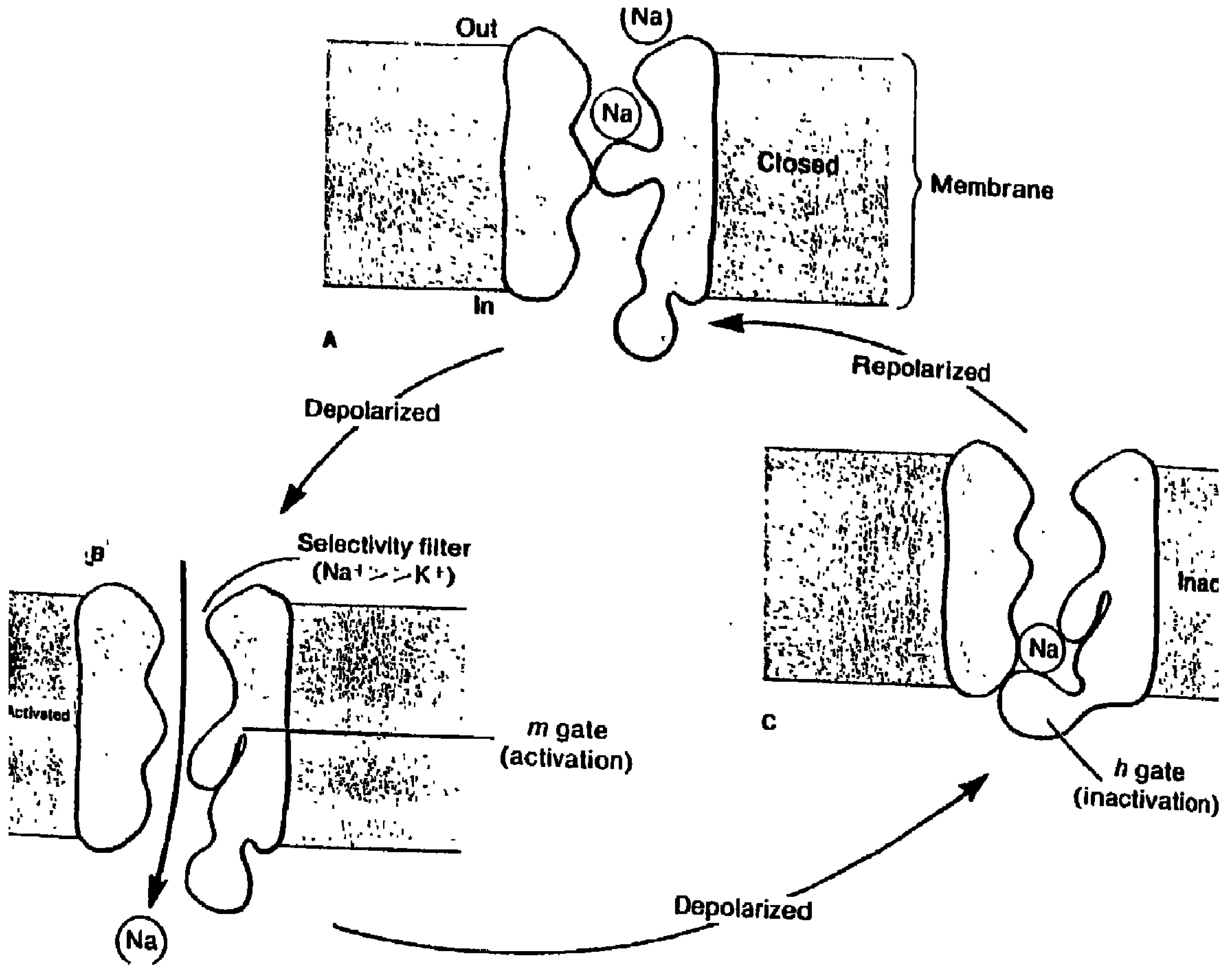
أما التوكسين البحري (Sea anemone : ATX) و سم العقرب (AaH_{11}) فيؤديا نفس التأثير و لكن لهما مناطق تأثيرهما الخاصة علي خارج الغشاء .

أما الباتراكوتوكسين (BTX) و الجرايانوتوكسين (GTX : Grayanotoxine) و الفيراترايدين (Veratridine) والمبيد الحشري الددت و البيريثرويدات فتثبت البوابة (m-gate) علي الوضع المفتوح .

أما المخدرات الموضعية مثل و مركبات الأمونيوم الرباعية فتؤدي إلى قفل وسد بوابة الصوديوم المفتوحة وأرتباطهما يدفع بقفل البوابة (g-gate) .



<u>شكل رقم (٤-٣)</u> : وظيفة قناة الصوديوم
أ-تخطيط يوضح قفل و فتح القناة خلال جهد الفعل
ب-تخطيط يوضح بروتين قناة الصوديوم في الغشاء العصبي



شكل رقم (٤-٤) : المراحل الكبري لقناة الصوديوم :

أ-قبل إزالة الإستقطاب (Depolarization) القناة لا توصل نتيجة قفل البوابة (m)

ب-تنشط حالة اللإستقطاب(Depolarization) قناة الصوديوم و توصل نتيجة فتح البوابة(m) وهنا يكون التوصيل عالي ويعوق كل الأيونات وله إختيارية عالية تجاه الصوديوم أكثر من البوتاسيوم أو الكالسيوم

ج-ما زالت البوابة (h) في نهايتها الداخلية مقفلة تحت تأثير اللإستقطاب مسببة عدم تنشيطها و بإعادة الإستقطاب تفتح البوابة (h) وتقفل البوابة (m) وتكون البوابة جاهزة الآن للتنشيط باللاإستقطاب جديد

ويبين الشكل التالي رقم (٤-٥) التركيب الكيميائي لبعض المواد والتي تنشط قنوات الصوديوم فتظل مفتوحة أو مواد غير منشطة تسد قناة الصوديوم .

ب- قناة البوتاسيوم(K^+ ion cannal):

أظهرت التجارب وجود العديد من قنوات البوتاسيوم لكل منها صفاتها الفارماكولوجية المميزة . فبعض هذه القنوات تظهر متمركزة أساسا على نهايات العصب وجسم الخلية (Pepikaryon) أكثر منها على المحاور.

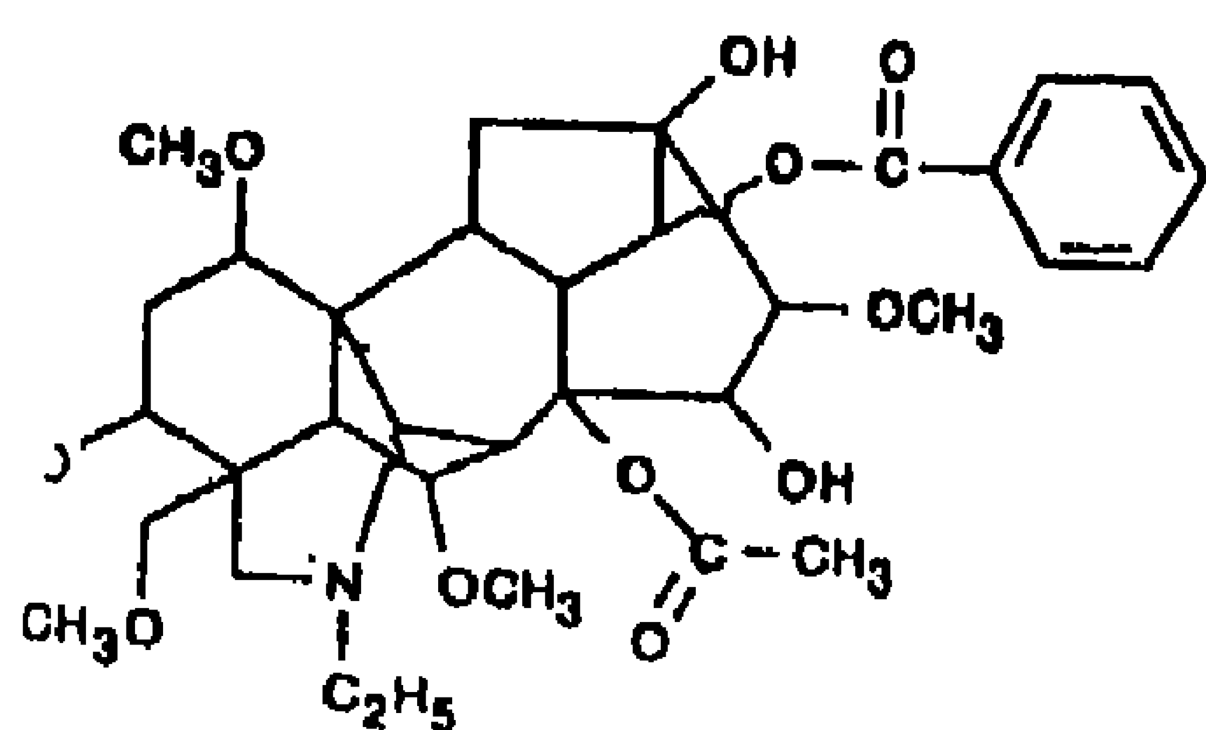
وليست هناك مواد سامة عصبيا معروف أنها تعمل إختياريا على قنوات الكالسيوم في المحاور .

والعديد من الكيماويات ذات التأثير المخدر مثل المذيبات العضوية المتطايرة توقف وظيفة كلا من قنوات الصوديوم والبوتاسيوم .

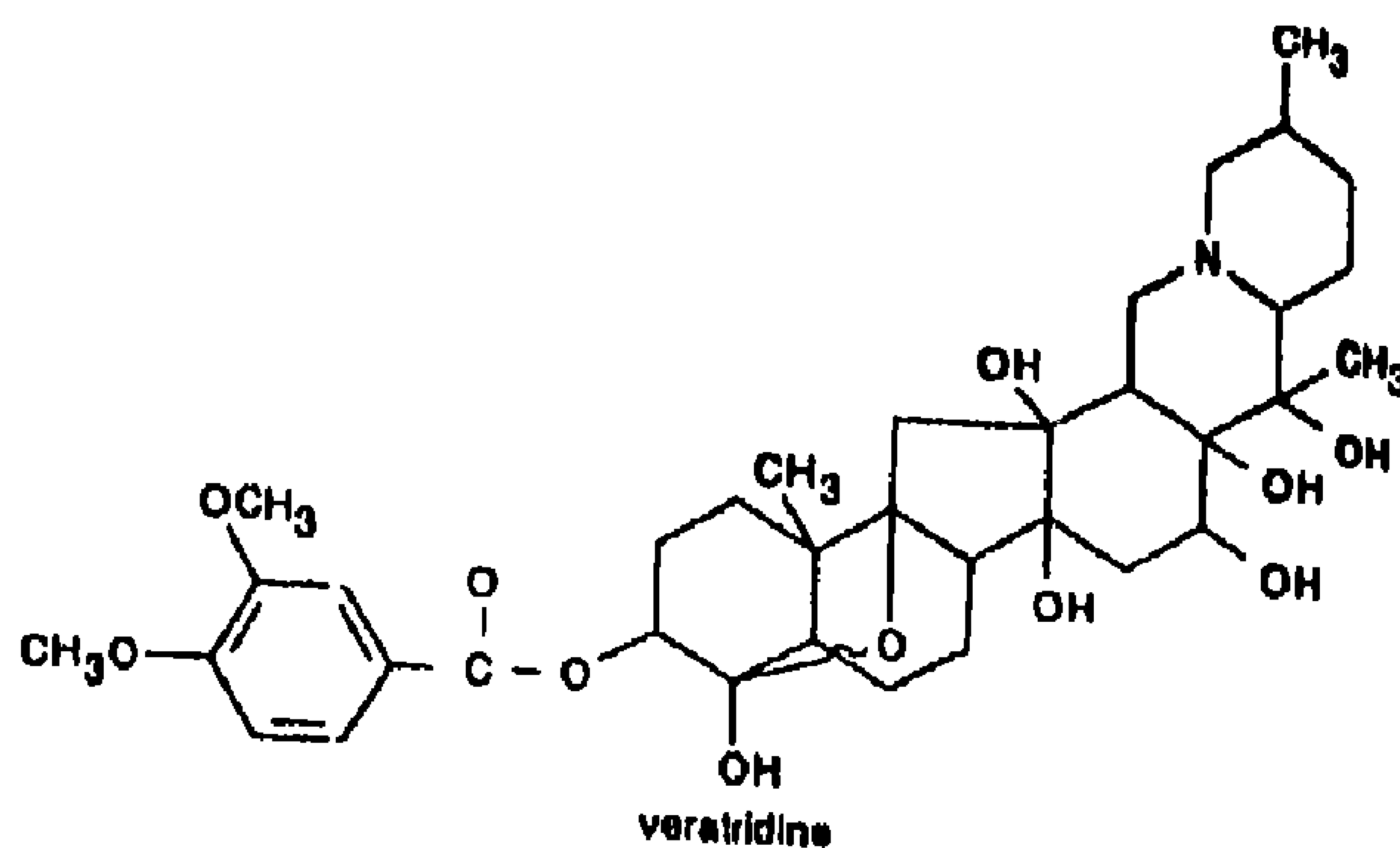
وكمثال للأنواع المختلفة لقناة البوتاسيوم هي قناة البوتاسيوم السريعة (Fast K-channal) و التي تتفاعل مع جهد الغشاء في طريق أو مسار مختلف تماما ، بالإضافة لذلك تظهر قاعدة و التي تختلف كلية عن قناة البوتاسيوم المحورية (Axonal K cannal) . فقناة البوتاسيوم السريعة يمكن وأن تسد بواسطة ٤-أمنيو بيريدين .

و أخيرا فهناك اهتمام خاص لقناة أيون الكالسيوم و التي يظهر أن لها مهمة و واجب خاص لإرتباطها بظاهرة كهربية الغشاء مع عمليات أخرى ، ففي الخلايا العضلية على سبيل المثال ترتبط قنوات الكالسيوم بظاهرة كهربية الغشاء مع التضاد(Contraction) . ففي الخلية العصبية ترتبط قناة الكالسيوم مع ظاهرة الكهربية للغشاء والمرتبطة مع العمليات الإفرازية.

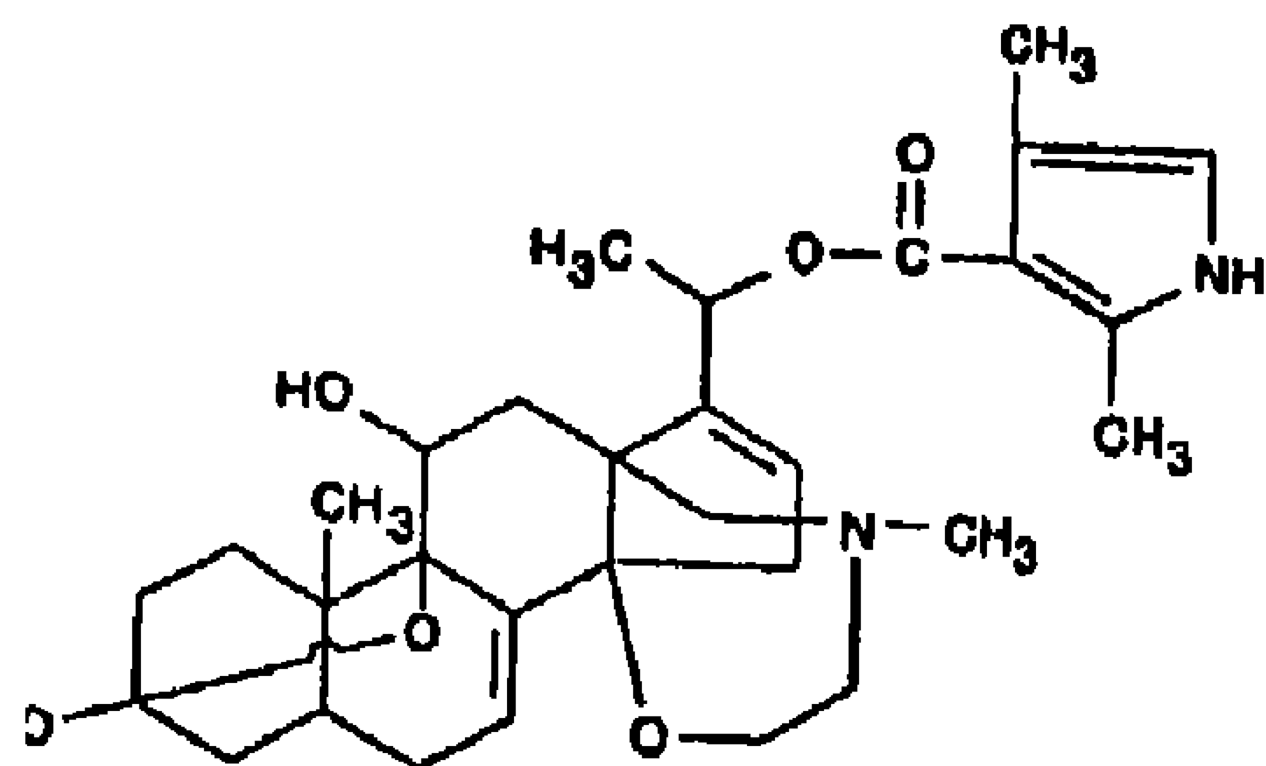
وتظهر الأيونات الثنائية كالمنجنيز و الكوبلت و الكادميوم والنيكل و كأنها قادرة على سد قنوات الكالسيوم بدرجة معقولة ومحتمل أن يكون ذلك جزء من سميتها كمعادن .



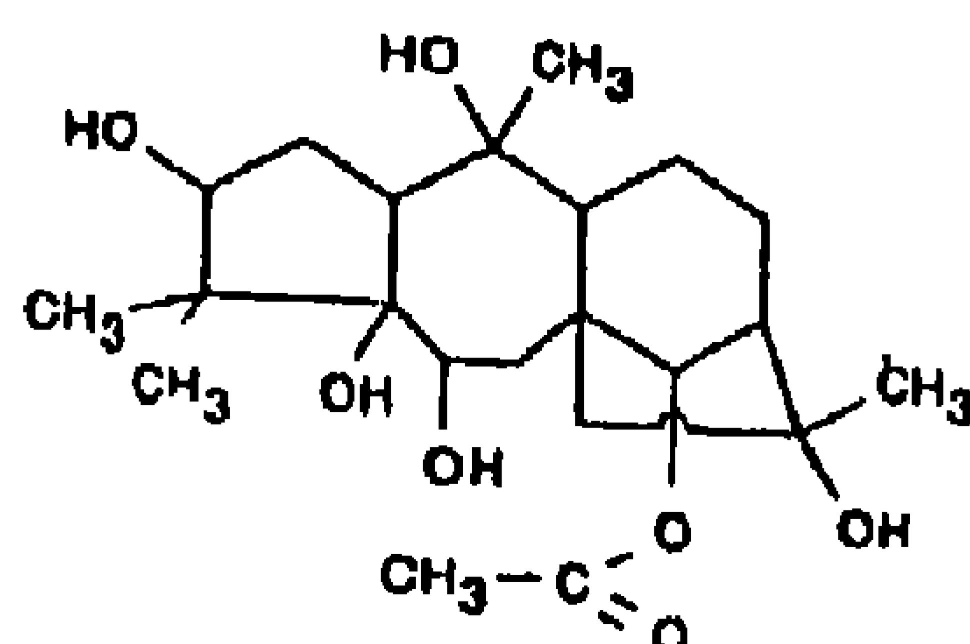
aconitine



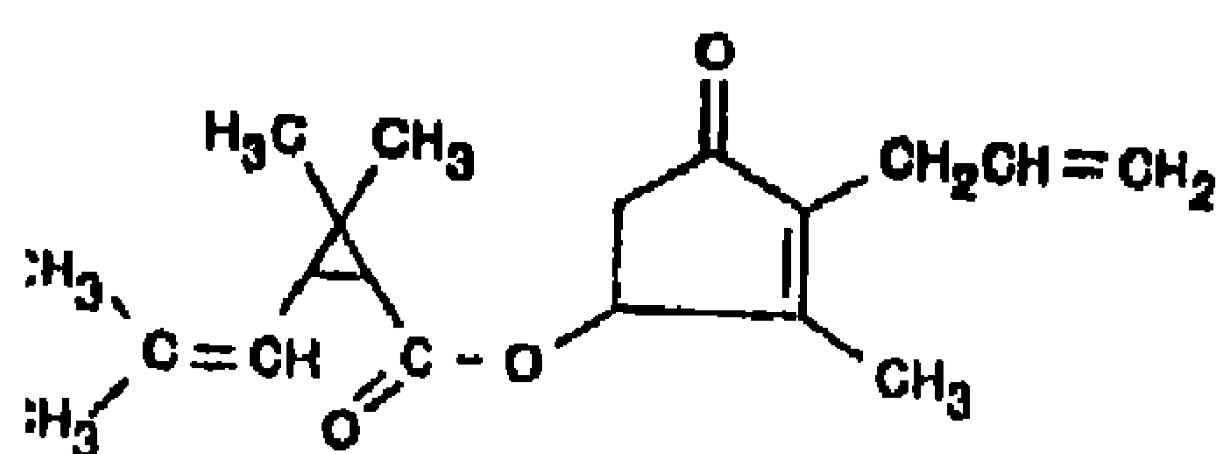
veratridine



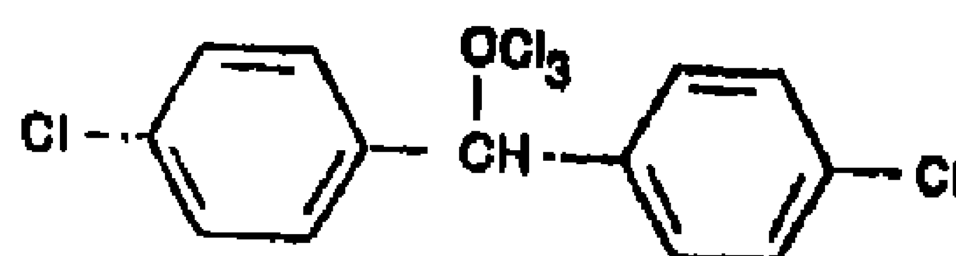
batrachotoxin



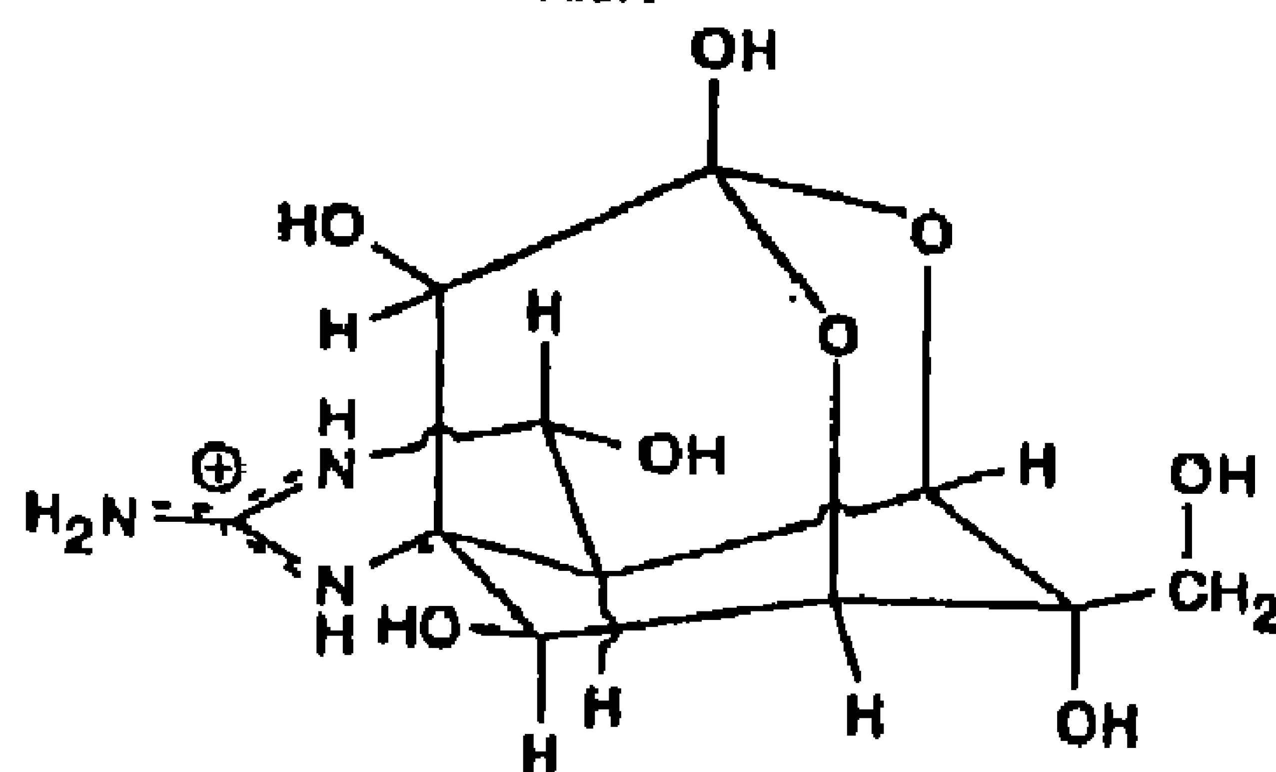
grayanotoxin I



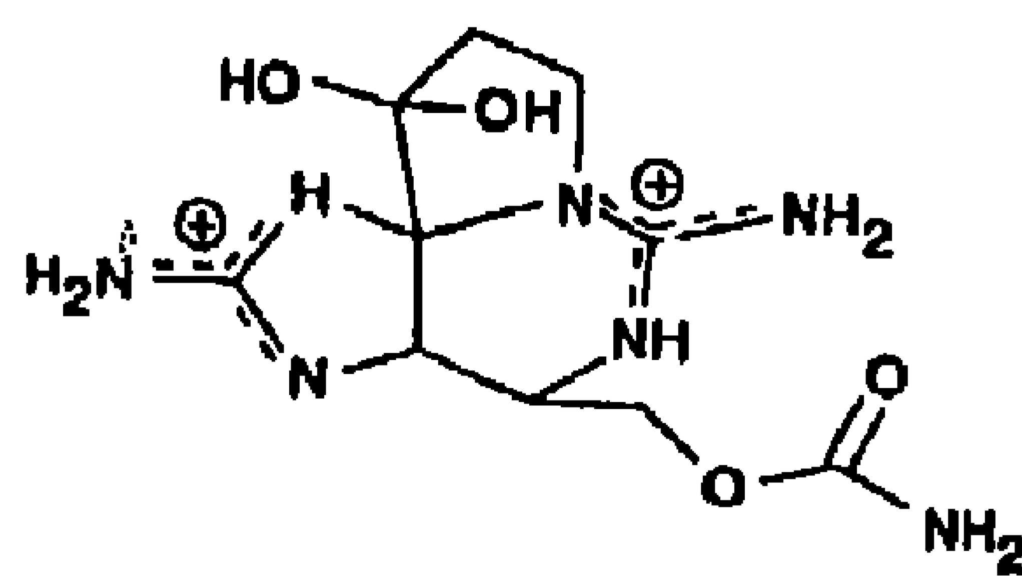
allethrin I



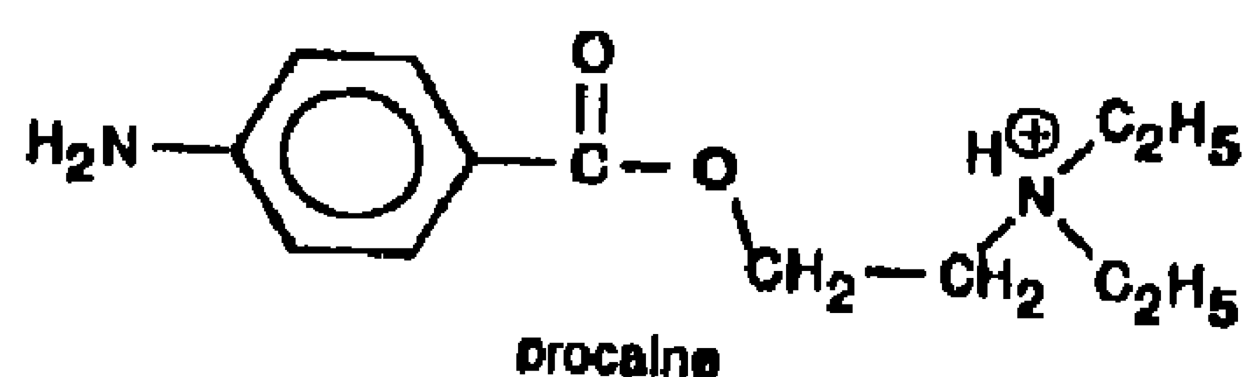
DDT



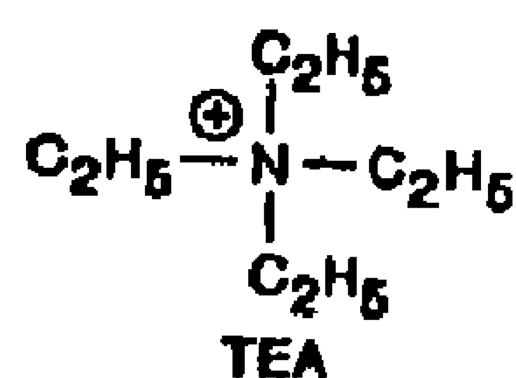
TTX



STX



procaine



TEA

<u>شكل رقم (٤-٥)</u>: المواد المنشطة والغير منشطة والمؤدية لفتح و سد قنوات الصوديوم.

أمثلة للمواد السامة و الملوثات البيئية والعقاقير والكيماويات المؤدية لتسمم المضخة والبوابات :

١- مركب ددت(DDT) ومما كناتة (AnaLogues) :

حيث يؤثر مركب الددت على النقل المحوري (Axonic transmission) و تأثيره غير متساوي على كل المحاور فله تأثير أقل على المحاور الحركية للعضلات .

وبالنسبة للمحور العملاق(Giant axon squid) والهام للفسيولوجست لكبر قطرة (٥ر٠ مللم) فهو غير حساس لمركب الددت في حين محاور الخلايا العصبية الحسية (محاور الأعصاب) المرسلة للنبضات تكون حساسة له .

ويؤدى مركب الددت و مماكناته إلى إثارة عالية(high excitation) ثم رجفات (Tremoring) وشلل بالنهاية (Paralysis) مما يؤدى للموت ، جدول رقم (٤-١) حيث يؤدى لطور إرتفاع ثم هبوط (Rising & Falling phase) فتقفل البوابات الخاصة بالصوديوم أو تفتح بوابات البوتاسيوم فتح غير كافي حيث هناك ثلاث عوامل أيونيه تحدث لجهد الفعل:

أ- تؤدى زيادة نفاذية الصوديوم إلى نقل تيار الصوديوم لفتح بوابات الصوديوم فتؤدى لطور ارتفاع وظهور جهد الفعل .

ب- الزيادة المتتالية في نفاذية الكالسيوم (K) و الذي يزدوج مع الخطوة التالية (ج) .

ج-عدم نشاط الصوديوم (Sodium inactivation) فتقف نفاذية الصوديوم لقفل بوابة الصوديوم نتيجة نقص جهد الفعل .

وهنا يكون تأثير مركب الددت هو تأخير عدم نشاط الصوديوم وهو التأثير الذي يساهم مع عقار فيراترايدين (Veratridine) وزيادة قليلة لكبح زيادة نفاذية البوتاسيوم (K) وهذين التأثيرين لهما نفس التتابع: طور هبوط (سقوط) جهد الفعل يتأخر حيث لا يمكن أن يستعيد المحور مظهر الراحة فيثار مرة أخرى .

جدول رقم (٤-١): تأثير مركب الددت ومما كنانة بتركيز ٦٠ مول على محاور السمك من النوع (Gray fish giant):

R- ⟨⟩ CH(X) ⟨⟩ R					
مركبات تؤدى للإثارة(Excitation)		مركبات تؤدى للإعاقة أو السد (blocking)		مركبات تؤدى للإثارة و الإعاقة معا	
R	X	R	X	R	X
CL	CCL_3	NH_2	CCL_3	CHO	CCL_3
NO_2	CCL_3	OH	CCL_3		
CH_3O	CCL_3				
C_2H_5O	CCL_3			CL	Cl Cl
C_3H_7O	CCL_3				
o-Cl , p-Cl	CCL_3				
CL	$CH\ CL_2$			C_2H_5O	
C_2H_5	$CH\ CL_2$				CH_3 CH_3

٢-السموم البيريثرويدية (Pyrethroids poisons):

تؤدى السموم البيريثرويدية إلي إثـــارة عاليـــة للمحـــور يتبعـــه إعاقـــة (blockage) تؤدى لحالة عدم تنشيط الصوديوم كما أنـــها تكبـــح (Suppressed) إمتداد زيادة نفاذية الصوديوم والناتجة عن انخفاض جـــهد الفعـــل المرتفـــع وتتطور الإثارة بشدة وتسبب في الغالب نفس حالة التسمم مع مركب الددت .

٣-مركبات الزرنيخيك (Arsenic compounds):

ترتبط مركبات الزرنيخيك مع حمض الليبويك (Lipoic acid) مما يـــؤدى إلي إضطراب وظيفة أنزيم كوكاربوكسيليز (Co-Carboxylase).

الباب الخامس

السموم النازعة للميلين والسمية العصبية المتأخرة

السموم النازعة للميلين (السموم الممرضة للميلين)

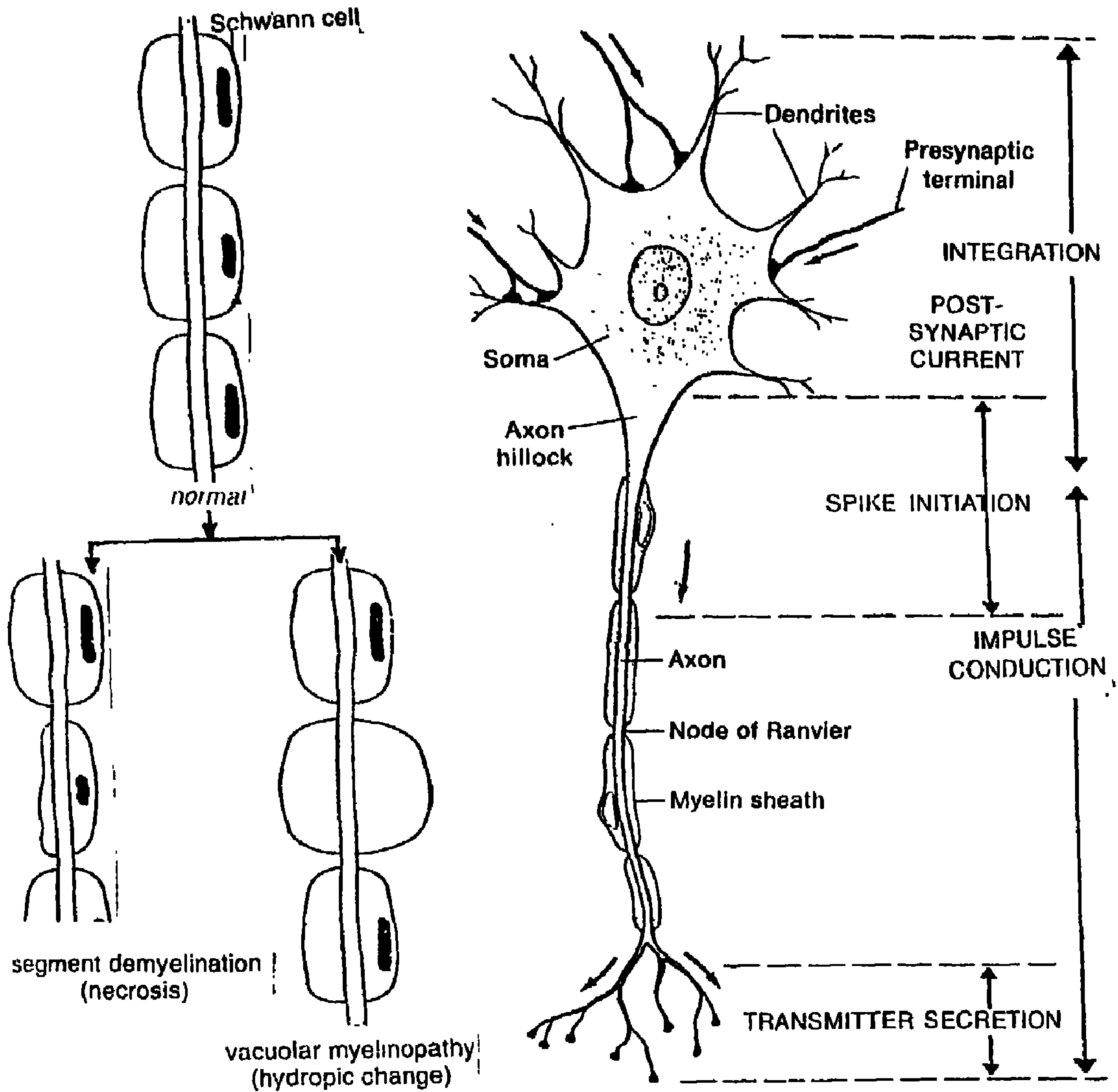
Demyleino toxins (Myelinopathy)

تغلف المحاور في الجهاز العصبي الطرفي : Peripheral Nervous System) PNS) بغلاف ميليني (Myeline sheath) يقطع (Imterupted) فقط بعقد رانفيه(Ranvier nods) .

و هناك مجموعة كبيرة من المواد تؤثر أوليا على الغلاف الميليني والمعروفة بالسموم الميلينية (Myliono toxins) حيث تؤثر هذه السموم على الخلايا المسئولة عن تكوين الميلين : خلايا شوان (Schwann cells) .
وعموما فانه بمجرد أن عملية نزع الميلين لم تتطور بعد ولم تتبع بغشاء المحور فان التوصيل لا يتوقف أو يسد تماما ولكنه ينخفض لأن فعل غلاف الميلين يتلاشى (diminished) ، شكل رقم (٥-١) .

والمحور المعزول (Insulated axon) يغلف بغلاف ثاني وهو الصفيحة العصبية (Neurilemma) وتتكون من خلايا شوان (Schwann cells) وهى خلايا لها نفس وظيفة خلايا أوليجودندروسيت في الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System: CNS) فهي غنية باالليبيدات وتقوم بالعزل الكهربي (Electrical insulation) وربما يحتوى المحور الميليني على بضعة إلى عدة دستات من خلايا الميلين وكل صفيحه (Lamella) تتكون من طبقتين ثنائية الجزيء الليبيدى وبسمك ٣٥ أنجستروم ينهما طبقة بروتينية بسمك ٢٠-٣٠ أنجستروم .

والتلف الحادث لغلاف الميلين على سبيل المثال يحدث بالفوسفات العضوية ربما يوقف أو يسد (Block) توصيل النبضات العصبية مؤدية لشلل وضعف حسي(Sensory impairment) فالفقد في الغمد الميليني أو إزالة الميلين (Demyelination) يمكن وأن ينتج فعل سام مباشر (Direct toxic action) على تركيب الغشاء .



شكل رقم (٥-١) : مرض (علة) الميلين (Myelinopathy)

وعموما تؤدى السموم النازعة للميلين لتلف الخلايا المكونـــــة للميليـــن (ذيول خلايا الأوليجودندروسيت (Oligodentrocyte) أو تلف خلايا شوان بالجهاز العصبي الطرفي أو الذيول الطويلة للخلايا المتكون منها الميلين .

كذلك فهناك مسببات أخرى لتلف الميلين تتضمن تثبيط أنزيم الكربونيـــك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) و أنزيمات أخـــرى تتضمنـــها عمليـــة النقـــل للأيونات والماء وتثبيط الأنزيمات المتضمنة في عملية الأكسدة الفوسفورية

مسببه نقص في مستوى الأدينوسين تراى فوسفات والمستخدم للعديد من وظائف النقل والمسك المخلبي للمعادن .

كذلك هناك العديد من أمثلة التوكسينات العصبية (Neurotoxins) و التي لها فعل مباشر على غلاف الميلين مثل العديد من حالات التسمم الناجمة عن تراى إثيلتين (Triethyltin) بفرنسا وهو أما مميت (Fatal) أو يسبب عدم المقدرة الدائمة عقب إستخدام مركب (Stalinon) وهى تجهيزه لمعاملة حب الشباب (acne) والملوثة بالتراى إيثيلتين.

كذلك لوحظت حالات وفاة كثيرة بين الأطفال المستخدمة لبودرة التلك والمحتوية على ٦% هكسا كلورفين بدلا من ٣% وسميتها الخلوية ناجمة عن عدم إزدواج تفاعل الفسفرة التأكسيدية (Coupling of phosphooxidation reaction) ونزع الميلين ربما أيضا يكون نتيجة فعل مباشر على خلايا الأوليجو دندروسيت وخلايا شوان.

كذلك يلعب هذا الدورالرصاص بجانب التوكسينات العصبية و الذي يتداخل مع نقل أيونات الكالسيوم في خلايا شوان كذلك فمركب تراى بارانول (Triparanol) والمستخدم في العلاج كمثبط لتخليق الكوليستيرول له سمية نتيجة تأثيره المباشر على الغلاف الميليني الدهني.

و إزالة الميلين و الذي به الأديما والفقاقيع (blebs) و الذي يبين تطور الصفيحه الميلينيه (Myelinic lamellae) سهل التتبع بالميكروسكوب الضوئي لأن الفقاقيع (blebs) تظهر كحويصلات كما بالشكل السابق .

أمثلة للسموم و الملوثات البيئية النازعة للميلين:

١- تراى إيثيلين (Tri ethylene) :

حيث ينصب تأثيره على أنزيم ATP-ase بزوائد خلايا الجليا (Glia) ويسبب تغيير حاد في المادة البيضاء (White matter) وزيادة السائل بخلايا الجليا و إستسقاء بفراغات البروتوبلازم ثم إنحلال البروتوبلازم .

كما يسبب إنقسام داخل الميلين بكل الجهاز العصبي (البصرى) وإنفصال الميلين الداخلي وشدة تشققه مع التهاب الأعصاب الطرفية .

٢- حمض أيزونيكوتين هيدرازيد (Iso- nicotine hydrazide : IHH) :

يسبب تغيرات حادة بالمادة البيضاء وهو ما يسمى بالإنحلال الأسفنجى (Extensive Spongy decay) وظهور فقاعات بزوائد خلايا الأسيتوسيت وتمدد بالفراغات خارج الخلايا المخية وكذلك يحدث فراغات بالمادة الرمادية (Grey matter) و الأوليجو دندروسيت وتتسع ذيولها (dilateral axons) ثم تنفصل طبقة الميلين (Splitting myeline layer) يلي ذلك التهاب قوى بالأعصاب الطرفية (Peripheral neuropathy) ويمكن وقفها بتناول بيريدوكسين (Pyredoxine) ثم تلف في النواة الزيتونية السفلي (Inferrior Olivary nucleus : IO) .

٣- هكسا كلورفين (Hexa chorophene) :

وغالبا ما يستخدم المركب كمضاد للبكتريا(Anti bacteria) و يسبب فجوات بالميلين والأعصاب وبخصوص المخ و قاعدته كما يعيق تخليق الميلين (Inhibit myeline synthesis) و ربما يكون سبب عرقلة أزدواج الفسفرة التاكسيدية .

٤- الرصاص (Lead) :

يؤدى إلي إلتهاب الأعصاب الطرفية والقشرة المخية في صورة أرتشاح مخي لتورم القشرة المخية . ويعزى هذا نتيجة نزع الميلين أو تثبيط عملية تخليق الميلين . كذلك يؤدى إلي موت الخلايا الهرمية (Pyramid cells) مع تغيرات بخلايا شوان وضمور المحاور العصبية (مثل مركب حمض أيزونيكوين هيدرازيد (INH) .

والجدول رقم (٥-١) التالي بين الصفات التشريحية المرضية للسمية العصبية للرصاص.

٥- الثاليوم (Thalium) :

يؤدى إلى إختلال الخطوة (Ataxia) ثم شلل بنسبة ١٠-١٥% مع ضعف القدمين وألم بالرأس لتلف خلايا القرن البطني (Ventral horn) وعقد الجذور

الظهرية (Dorsal root ganglia) والنخاع الشوكي مع إنحـــلال ثـــانوي لأغلفـــة الميلين (Secondary Degeneration of axons) لمقدرة أيونات الثاليوم علي أن تحـــل محل أيونات البوتاسيوم المنشط بأنزيم ATP-ase علاوة علي تخريـــب أغلفـــة الميلين و بالإضافة إلي انتفاخ الميتوكوندريا وفسادها .

جدول رقم (٥-١) : الصفات المرضية و التشريحية للتسمم العصبي بالرصاص

السمية	الصفات التشريحية المميزة
١-مرض المخ (Encephalopathy)	يسبب المرض إجهاد (fatigue) وصداع و موت موضعي (تنكرز) في القشرة (Cortex) و تلف بالأوعية الدمويـــة مع اضطراب في ميزان الأحماض الأمنية و اوديما
٢- مرض عصبي محيطي (peripheral neuropathy)	في المراحل الأولي: تنبية متأخر فـــي مســـتوي توصيـــل الأعصاب الحركية بالبشر(Wristor foot drop) في المراحل المتقدمة: فســـاد محـــوري فـــي الأعصـــاب المحركة مع إزالة ميلينية متقطعة (Segmental demyelination)
٣- السمية خارج الجسم (In-Vitro toxicity)	إضطراب في وظيفة الناقل وتعزى إلى التنافس مـــع نقـــل أيونات الكالسيوم والصوديوم

٦- التيلينيم (Tellunium) :

تستقر جزيئاته داخل خلايا الجليا (Glia) و الليسوســـومات وبـــالتعرض الطويل له ينتشر داخل المادة الرمادية (Grey matter) و يؤدى إلـــــى ضعـــف العضلات (Muscle weakness) وعيوب سلوكية (Behavioral deficits).

و إطعام الفئران علية مع الغذاء يؤدى لشـــلل هيلنـــج بـــالأطراف الخلفية (Hind leg paralysis) نتيجة إلتهاب الأعصـــاب الطرفيـــة (Peripheral neuropathy) لحدوث تلف في خلايا شوان وفقد الميلين . أما بالفئران الحوامل فيؤدى لأتساع الرحم وعدم ظهور حالات الإجهاض مع الشلل.

٧-الثيامين(فيتامين ب١) والبيريثيامين (Thiamine & Pyrithiamin) :

كما في حالة مرض البيري-بـــيري (Beri-Beri induced polyneuropthy) والناتج عن نقص الثيامين والمتداخل مع نشـــاط أنزيـــم كـــو كاربوكســـليز (Co-carboxylase)

٨-السيانيد (Cyanide) :

يؤثر السيانيد على المادة الرصاصية بالمخ في منطقة الـــهيبوكامبيس (H1) والقشرة الداخلية للمخ مع تلف القشرة الخارجية والمادة البيضاء .

كذلك يعوق أنزيم السيتوكروم أكسيديز فيســـبب تســـمم خلـــوي وهبـــوط الضغط. كما يؤدى إلى انخفاض تركيز الأنزيم بالمادة البيضاء.

و للسيانيد سمية متأخرة تحت ظروف معينة تمكنه من أحداث الأنوكسيا

٩-أيسو نيازيد (Isoniazid) :

وهو عقار يستخدم كمضاد بكتيري شائع الإنتشار و الإستخدام في علاج مرضى السل .

١٠ - السيانات(Cyanate):

١١-تراى إيثيل تين (Triethytine):

١٢- داى فيثيريا توكسين (Diphtheria toxine)):

السمية العصبية المتأخرة
(Delayed Neurotoxicity)

أشار العالم Mounter أثناء دراسته لتأثير بعض السموم الفوسفورية العضوية على إيقاف نشاط (تثبيط) أنزيمات التربسين (Trypsin) و الكيموتربسين (Chemotrypsin) و الآليستيريزات (Aliesterases) و أثرها الفعال في انتقال الأيونات عبر الغشاء لا تمثل طرق فعلها إلا من الناحية الفسيولوجية حيث لو حظ أن لبعض السموم تأثيرات عصبية سامة تستمر طويلا (Long Lasting effect) وتتمثل في الشلل نتيجة إلي ارتخاء العضلات (Muscle flaccid) بالأطراف الأمامية والخلفية (Fore & Hind limbs) وتحلل لأغلفة الميلين (Degeneration of Myelin sheath) علاوة علي تحلل المحاور الخاصة بالحبل العصبي والأعصاب الوركية (Sciatic nerve) أو النخاع (Medulla) وهو يماثل ما يحدث عن نقص الثيامين بالدجاج .

كما لو حظ عقب علاج المصابين بالسل الرئوي بمادة (Phospho crsoate) ظهور حالات شلل كذلك عقب تناول أصناف الزنجبيل الجاميكي ومستخلص البقدونس وزيت فول الصويا (بنسبة ٤ر%) يحدث شلل لاحتوائهم على الفوسفو كريزوات السابقة (تراى أورثو كريزول فوسفات Tri Ortho cresol Phosphate : TOCP) وهي أساسا مادة مجهضة (Abortifacient).

كذلك ظهرت نفس أعراض الشلل على عمال مصانع البلاستيك حيث تدخل هذه المادة في تجهيز مادة البولي فينيل كلوريد (PVC) لذوبانها في مذيبات البلاستيك و امتصاصها بأجسام العمال من خلال الأجزاء العارية من أجسامهم أو عند تداول (Handling) المعدات والمنتجات البلاستيكية .

وحديثا أثير ما يسمى بالتأثير العصبي المتأخر (Delayed Neurotoxicity Effect : DNTE) بالثدييات كالإنسان والدجاج ، حيث يبدأ الضرر بإزالة أغلفة الميلين (De myelination) حيث تتحلل المحاور (Axon degeneration) بدرجات متفاوتة بعد ٨- ١٠ يوم وتصبح بصورة حلقات

متورمة ثم تتحلل لحبيبات دقيقة وظهور محاور أعصـــاب طويلــة (Long axons)بعد ١٠-١٥ يوم من التعرض لجرعة مفردة (Single dose) و بعد تـــأثر المحور والأغلفة الميلينية تبدأ الخلايا الخاصة بالألياف المتأثرة في الظـــهور وكذلك تظهر الخلايا الملتهه الكبيرة بعد ١٢-١٤ يوم بينما لا تظهر الخلايـــا الرغوية(foam) إلا في اليوم العشرين وهو ما يسمى بالتغيرات الخلوية ، فـــي حين لا تظهز بالخلايا العصبية بالحبل الشوكي أي تغيير حتى اليوم الخـــامس والثلاثين من التسمم ، أما جهاز جولجى فيتحطم خلال ثلاثـــة أســـابيع مـــن التسمم.

وتعد خلايا القرن الأمامي بالمنطقة القطنية بالحبل الشوكي أكثر تـــأثرا و تؤدى لتحلل الكروماتين (Chromatolysis) بالأطراف ثم يتجه للداخل ، فليـــس من الضروري أن تكون السموم المؤثرة على الأعصـــاب مناهضـــة لأنزيـــم الكولين استيريز ولكنها تكون مثبطات للعديد مـــن الأســـتيريزات أو تتحـــول بالجسم لمثبطات حيث أشار جونسون لارتباط جزيئات مركب DFP الفسفوري العضوي بروابط تعاونية مع مواضع بالمخ والحبل العصبي مسببة مواضـــع ضرر كمواضع البروتين الموجود بالمخ و بتركيزات تقارب أنزيم الأســـيتيل كولين حيث تحدث الفسفرة لبعض هذه المواضع المتخصصة بالمخ والمســـماة بالأستيريزات العصبية (Neurotoxic esterase) ولوحـــظ أن التســـمم العصبـــي المتأخر: الشلل المتأخر يحدث مع معظم السموم المحتوية علـــى مجموعتـــان من (CCL_2) حتى عند استخدامها بمستوى تجريع أقل من المســـتوى الســـام ، كذلك السموم ذات التركيب البنائى $(RO_2)P(O)X$ و الفوســـفونات ((RO) R)P(O)X و الفوسفينات $(R)2P(O)X$ تبثط بعض الأســـتيريزات التـــى لـــها علاقة بالسمية العصبية .

كذلك لو حظ أن معاملة الدجاج المسبقة بالفوسفينيل تعمل على حمايتـــها من ظهور التأثير العصبي المتأخر للعديد من السموم الكارباماتية العضويـــة (Carbamates) و السلفونيل كلوريد (Sulfonyl chloride) و الذي يتطلـــب تحليـــل إحدى روابط أسترات الفوسفوريك حتى تنتج مجموعة مـــن حمـــض (mono submitted phosphoric) مرتبطة بالبروتين ولا تظهر هذه المجموعة بعد التثبيط

حيث ثبت أخيرا أن الأستيريز المسئول عن التأخير هو إحدى الاســتيريزات المقاومة لفعل البار اكسون بمخ الدجاج وليس له تأثير فسيولوجي حيث يقــوم البروتين الكلى بالمساعدة على فسفرة الموضع الأستراتى ومــن ثــم تحــدث الاستعادة التلقائية لنشاط الإستر المثبط .

وقد تشترك عدة أنواع مختلفة من الحيوانـــات كالجـاموس و البقــر والماعز) في حدوث تحلل ميلينى (De myelination) لحــدوث انــهيار وتحلــل بالغشاء الميلينى بالعصب ولكنها تختلف فى درجة اســتجابتها حيــث كــانت حالات التسمم بالجاموس اكثر من البقر وكانت النسبة أعلى بـــالذكور عــن الإناث لنفس النوع كذلك كان للعمر تأثيرة فيمكن أحداث شلل وقتل الدجـــاج عمر سنتين ولا يمكن إحداثة بالدجاج الصغير، فلم تتأثر الطيور عمر ســنة فكانت الجرعة ١ ملليجرام/كيلو جـــرام مــن وزن الجسـم لمركــب : داى ايزوبروبيل فوسفور فلوريدات (Di isopropyl phospho fluoridat) كافيــة لأحداث الشلل بالدجاج البالغ فى حين فشلت فى أحداثه مع الدجاج الصغير.

ولشرح ميكانيكية تأثير السمية العصبية المتأخرة لا بــد مــن وجــود نظرية تفى يشرح سبب ومظاهر التأخير فى ظـــهور الأعــراض الســامة و الأختلافات بين الأنواع فى الأستجابة والمراكز العالية التخصص الحادث بــها الضرر الهستولوجي ولماذا تكون هـــذه المــواد الفعالـــة كسـموم عصبيــة ومناهضات لأنزيم الكولين أستيريز رغم وجود العديد من مناهضات الأنزيــم الغير فعالة عصبياً .

ولم تظهر للأن نظرية تجيب على النقاط الأربع وما نشر مـــا هـــو إلا محاولات تشير بأن الضرر البيوكيميائى يحدث بسرعة عقب التسمم وتـــأخر الأعراض يرتبط بوجود مادة تمثيل تقل تدريجياً لإيقاف عمليات التمثيل ذاتــها والمحدثة للضرر البيوكيميائى .

و للأستيل كولين دور فى أحدث التأثير السام للعصب فأشار (Bloch) بأن فقد نشاط الأنزيم عند الصفيحة الحركية ربما يكون السبب فـــى حــدوث الشلل لكنه لم يشرح أسباب تأخير ظهوره كما أشار بأن المناطق الضارة هــى المراكز العالية التخصص بالجهاز العصبي .

كذلك أشار Thompson بأن مركب (TOCP) يثبط فقط بأنزيم بيوتريل كولين أستيريز (Butryl Cholincsterase : Bu . Ch E) والمرتبط بالمادة البيضاء ببعض مناطق المخ والحبل الشوكى حيث تحدث ظاهرة تحلل الميلين أى أن تنشيط هذا الأنزيم يسهم بطريقة ما فى إزالة الميلين فتنشيط الأنزيم بالبلازما والمخ والحبل الشوكى بالدجاج بمركب (TOCP) حيث أستمر نشاط الأنزيم منخفض لعشرة أيام بينما لم يتأثر أنزيم الأسيتيل كولين أستيريز ٠

كذلك ظهر تباين لتأثير المركب (TOCP) على أنزيم البيوتريل كولين أستيريز (Bu Ch . E) بأنسجة الأنواع المختلفة فهو شديد التخصص للأنزيم فى مخيخ الإنسان والحبل الشوكى والعصب الوركى وأقل على نفس الأنسجة بالدجاج والأرانب وأقل على نفس الأنسجة بالفئران حتى مع التركيزات الكبيرة ٠

كذلك تتأثر بأكسدة الجلوكوز و البيروفات بمهروس المخ لأنزيم دوبامين أكسيديز (Dopamine Oxidase) والليثينيز (Lythinase) و السيفا لونيز (Cephalonase) بالمخ لم تتأثر بهذه المادة ، أما بالدجاج المسمم فأن نوعين من الأنزيمات هما اللذان فقدا نشاطهما بدرجة مؤثرة وهما البيوتريل كولين أستيريز والأليستيريز (Alliesterase) بالحبل الشوكى وأن الكولين أستيريز أكثر عرضى للتنشيط بدرجة أكبر من الأليستيريز ٠

و بأفتراض أن فرض العالمين صحيح فأن أى مادة تسبب فقد نشاط أنزيم البيوتريل كولين أستيريز هو المسئول عن التحلل الميلينى وأن كل مادة مناهضة له تكون سم عصبى ولكن أوضح أن بعض المناهضات المتخصصة على البيوتريل كولين أستيريز غير فعالة كسموم عصبية .

وأظهرت الأبحاث الحديثة الدور المؤكد للفلورين بجزيئى السم الفوسفورى المؤلكل حيث أشار إلى أن الضرر البيوكيميائى يأتى من أنفراد الفلورين بالداخل فيسبب دورات تمثيلية وعليه يعتبر دور الكولين أستيريز دور أولى وليس رئيسي كما لوحظ ٠

كما لو حظ أن مركب (TOCP) يتداخل مع تخليق فيتامين ه فيؤدى لنقص ملحوظ فى التوكوفيرول (Tocopherol) ببلازما الأرانب أى مناهضة لفعل الفيتامين و الذى لا يمنع تنشيط أنزيم البيوتيريل كولين أستيريز فلا

يحدث شلل بالدجاج مع مركب (TOCP) • وعند إعطاء التوكوفيرول مع مركب (TOCP) لدجاج يمتص المركب من الأمعاء ولا يمتص التوكوفيرول و بأستمرار تعاطيهما فإن أنزيم البيوتريل كولين استيريز هو الوحيد الذى يثبط جزئياً ، أما الدجاج فلا تظهر عليه أعراض الشلل حتى الجرعة الثنائية من مركب (TOCP) •

وهناك نوعان من السموم تتميز بأحداثها التأثير العصبي المتأخر وهى:

أ-مجموعة تراى آريل فوسفات (Try Aryl Phosphate) :

وهى مجموعة فعالة بتركيز يتروواح بين ٥٠ - ٢٠٠ مللج / كيلو جرام وتحدث تسمم حاد بسيط عند التركيزات المسببة للشلل ولا تظهر الأعراض الأولى لعدة أيام •

كما تحدث تنشيط أنزيمى بالدم والمخ ، جدول رقم (٥-٢) حيث تتساوى الجرعات المحدثة للشلل مع الجرعات المحدثة للموت •

ب-مجموعة الكيل فوسفات (Alkyl Phosphate) :

وهى مركبات شديدة الفاعلية عند تركيز يتراوح بين ٥ر - ٢٥ مللج / كيلو جرام من وزن الجسم فهى مثبطات قوية للأنزيم داخل وخارج الجسم ، وتحدث تسمم حاد قوى عن هذه التركيزات ويمكن التغلب عليه بالأكسيمات و الأتروبين •

وهنا تمر فترة كمون بدون أعراض ثم يحدث أضطراب قوى فى ظهور الأعراض فالشلل وعليه فتأثيرها المتأخر أقوى من المجموعة الأولى . والجرعات المحدثة للشلل أقل من الجرعات المحدثة للموت فالتأثير السام يحدث بكمية غير قاتلة بعد فترة أو بالحيوانات المتعاطاه لمواد متأينة كالأوكسيمات والأتروبين •ويلاحظ أن الوضع أورثو يزيد من حدة التأثير:

أ- فالأستر الأحادى (Mono , O - ester) أكثر سمية من الأستر الأليفاتى و الذى بدوره أكثر سمية من الأستر الثلاثى •

ب- وجميع السموم والملوثات البيئية الأليكتروفيلية و السموم الفوسفورية العضوية المحدثة للتأثير العصبى تحتوى على الفلورين •

ج- مجاميع الألكيل المرتبطة بأستر أكسيجيني أو بالفوسفور مباشرة كالفوسفات الألكالويدية) أو الفوسفوكلوريدات ليس لها تركيز حرج .

د- لا بد من وجود أستر أكسيجيني وتعزى عدم السمية بالفلوفورسفينات لذلك $(R)_2P(O)F$

هـ -إحتمال إحلال الأستر الأكسيجينى تحت ظروف معينة لمجموعة أمينو ثنائية $(CH_3) - N - CH_3OP (O) F$ •

وعليه فبعض المركبات كما سبق يمكن وأن تحدث تأثيرات سامة عصبية للإنسان والثدييات تستمر لمدة طويلة كأرتخاء عضلات الأطراف الأمامية والخلفية ثم شلل نتيجة تحلل أغلفة الميلين بمحاور الحبل العصبى والأعصاب الوركية والنخاع . وليس من الضرورى أن تتمتع هذه المركبات بقوة مناهضتها لأنزيم الكولين أستيريز لكنها تكون مثبطة للعديد من الأستيريزيات أو تتحول داخل الجسم إلى مثبطات بينما تفشل خارج الجسم (In – vitro) فقد يرتبط جزء من الجرعة مع مركبات معينة بالمخ والحبل العصبى كما أنها قد تحدث فسفرة لمواضع متخصصة فى مخ الدجاج ويمكن إيقاف الفسفرة بالفينيل أسيتات (PPA) حيث تتمثل الأعراض فى :

أ- تحلل الميلين بالأعصاب الوركية والحبل العصبى والنخاع وهو ما يماثل نقص الفيتامين بالدجاج سواء أكانت على الخلايا نفسها (Cytotoxic) أو لتداخلها فى عمليات تمثيل الميلين •

ب- تحلل المحاور العصبية : فتصبح متورمة فى صورة حلقات ثم تتحلل لجسيمات أو قد تكون فى صورة شرائح ويحدث التحلل بدرجة أكبر فى الألياف العصبية عن أجسام الخلايا العصبية .

ج- تغيرات خلوية : ظهور خلايا شوان (Schwonn) خلال أسبوع وظهور الخلايا الملتهمة الكبيرة فى هذه الألياف بعد أسبوعين وتتلف خلايا القرن الأمامى فى المنطقة القطنية بالحبل الشوكى فيتحلل كروماتين الأطراف ثم يتجه للداخل .

جدول رقم (٥-٢) : الإستبدالات المؤدية لظهور التأثير العصبي المتأخر

تراي أريل فوسفات	الجرعة ملليج/كج	(R1O)(R2O)P(O)F	الجرعة ملليج/كج
أورثو ميثيل ،أورثو ميثيل ،أورثو ميثيل	٢٥	ميثوكسي ، ميثوكسي	٣٠
بارا ميثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل	٢٠٠	إيثوكسي ، إيثوكسي	٠,٧٥
أورثو ميثيل ،أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل	٥٠	بروبوكسي ، بروبوكسي ،	٠,٢٥
أورثو ميثيل ،أورثو ميثيل، بارا ميثيل	٢٥-٥٠	أيزو بروبوكسي ، أيزو بروبوكسي	٠,٣٠
أورثو أيثيل ،أورثو أيثيل ، بارا ميثيل	١٠٠	بيوتوكسي ، بيوتوكسي	٠,٥٠
أورثو-ن-بروبيل،أورثو-ن-بروبيل،بارا ميثيل	١٠٠	أيزو بيوتوكسي ،أيزو بيوتوكسي	١,٥٠
أورثو ميثيل ، فينيل ، فينيل	٥٠٠	بنتانوكسي ، بنتانوكسي	٢,٥٠
أورثو ميثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل	٢٥	هكساتوكسي ، هكساتوكسي	٢,٥٠
أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل ، ميتا ميثيل	٢٥	إيثوكسي ، أكسيجين-ن-بروبيل	١,٠
أورثو أيثيل ،بارا ميثيل ، بارا ميثيل	٥٠	أيزو بروبوكسي ، ميثوكسي	١,٠
أورثو-ن-بروبيل ،بارا إيثيل ،بارا إيثيل	١٠٠	أيزو بروبوكسي ، إيثوكسي	١,٠
		إيثوكسي ، ميثوكسي	٣,٠
		بيوتوكسي ، ميثوكسي	٣,٠
		ميثوكسي ، أيزو بروبوكسي	٥,٠
		إيثوكسي ، ميثيل	٣,٠
		بيوتوكسي ، ميثيل	٣,٠

الباب السادس

السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

(Poisons & Environmental Pollutants and Synaptic Transmission)

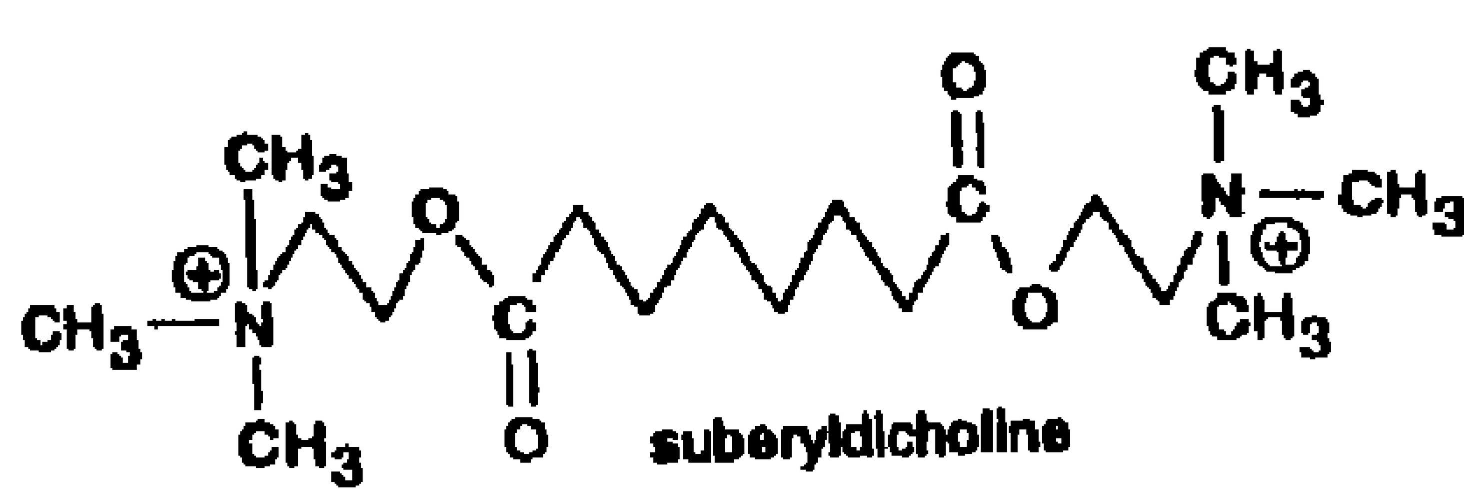
من الممكن دراسة تأثير المواد السـامة للخلايـا العصبيـة (Neuro toxic substances) على السمات الفردية للنقل العصبى العضلى (Neuro muscular transmission) حيث تستخدم تقنيته:(Registration of miniature end-plate potentials MEPP,S) لإكتشاف ما إذا كان العصب غير منبه أو غير مستقطب فيتكبـير و لو منخفض حوالى نصف ملليفولت بينما جهد الصفيحـة بالنهايـة (End plate) يكون ٢٠ – ٣٠ ملليفولت و صـور التصغـير (miniature) لجـهد الصفيحة تم دراستها لتكون نتيجته التحلل الخلوى الخارجي العرضى للنـاقل السائل للحويصلات (Transmitter fluid vesicle) فعمليه التحلل الخلوى الخارجي (Exocytosis) يمكن دراستها بفحص التأثيرات المختلفة للمواد على تكبـير أو تضاعف تردد هذه الصور وبهذه الطريقة تظهر بأن إفراز النـاقل قـد سـد (blocked) كما يحدث عند التعرض إلي توكسين البوتيلينيـم مثـلا وعلـى النقيض يكون منبه بسم عنكبوت الأرملة السوداء(Black widow) وهو ما يشير بأن النهاية فارغة كلية •

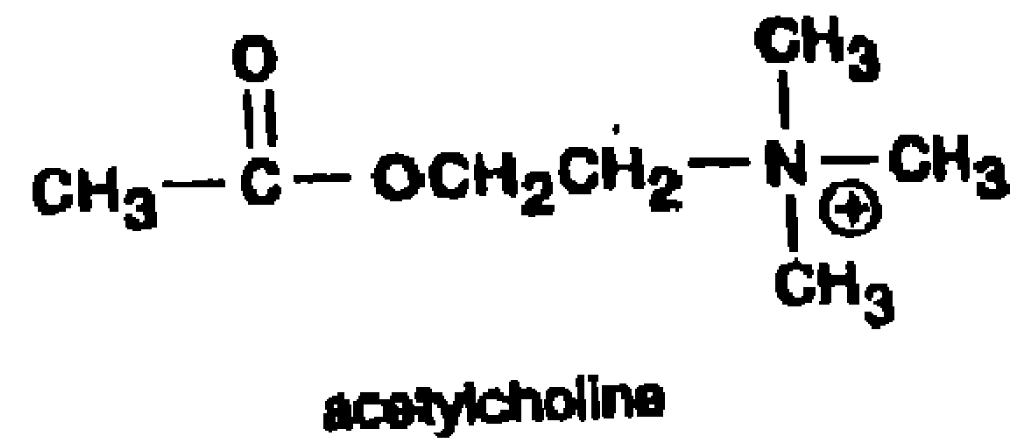
وكطريق آخر يوضح تأثير النقل العصبى العضلى بأرتباط هذه المـواد مع مستقبل الأستيل كولين وهنا فإن التوكسين العصبى : سم الثعبان والمسمى : ألفا – بنجارو (α - bungaro) وكذلـك الفيتوتوكسـين النبـاتى والمسـمى بالكورير (Curare) يرتبط بمستقبل الأسيتيل كوليـن ولكـن يحـاكى تـأثير الأسيتيل كولين أى أنه مضاد (antagonist) •

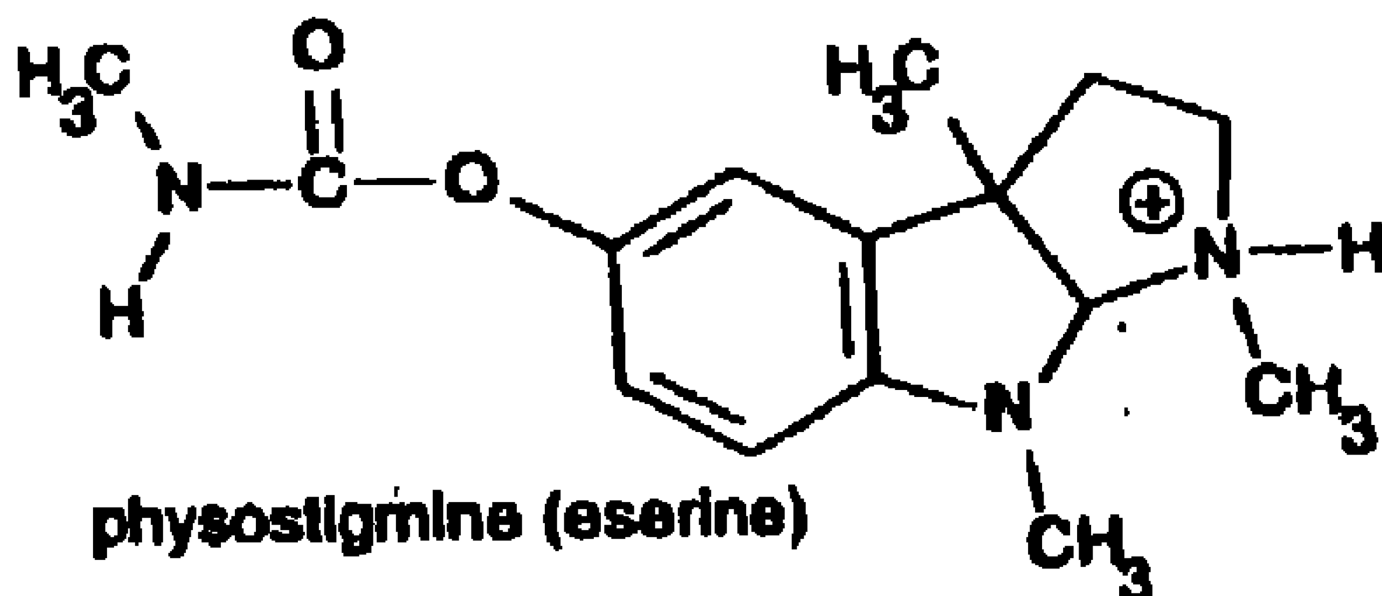
والمواد السابقة تلعب على الأسيتيل كولين المتحكم فى قنوات الأيون (Acetyl Choline controlled ion canals) فهذه القنوات للحظة نجدها على الخلايـا العضلية الهيكلية . و الأسيتيل كولين يعد مضاد طبيعي لهذه القنـوات بينمـا الكارباكول وسوبر يل داى كوليـن (Suberyl dicholine) فـهي مضـادات مخلقة •

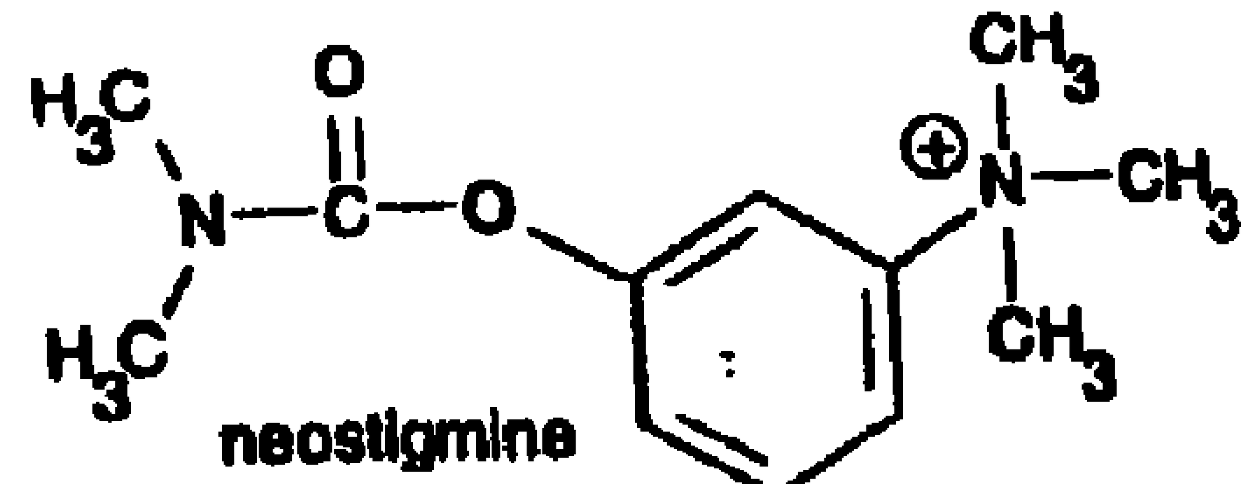
أما الكالويد الكورير النباتي (Curare alkaloid) المستخدم مـــن قبـــل هنـــود الأمازون في تسميم رؤوس السهام للقتال و التيوبوكيورين (Tubocurin) فـــهو مضاد كولين ايرجيك (Cholinergic antagonist) و الذى يتنافس مع الأســـــيتيل كولين للإرتباط بمستقبلات الأسيتيل كولين ويستخدم لحث استرخاء العضلات أثناء العمليات الجراحية .

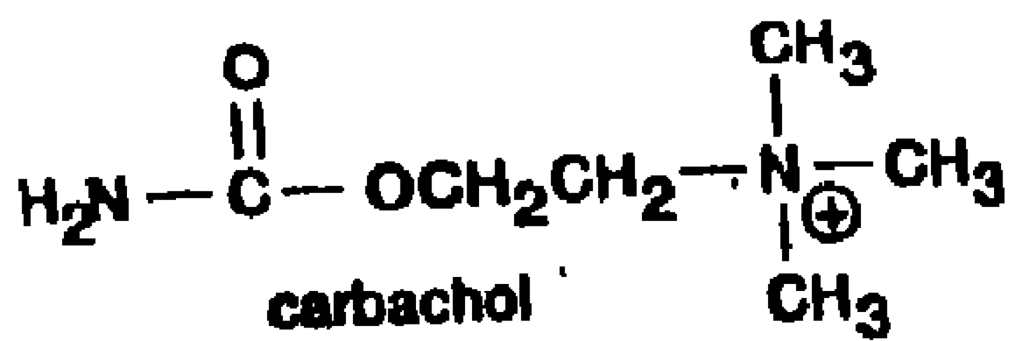
و بالأضافة لذلك فهناك العديد من المواد ذات التأثير المناهض لأنزيـــم الكولين استيريز مثل غازات الأعصاب كالتابن (Tabun) والســارين (Sarin) و الداى أيزوبروبيل فلوروفوسفات (Di Isopropyl Fluoro Phosphate) والسموم الفوسفورية العضوية كالباراثيون (Parathion) كذلك الألكالويد فيسوســتيجمين الإيزيريـــن: (Physostigmine : Eserine) ومركبـــات الميثيـــل كرباـــــات كالنيوستجمين (Neostigmine) و كذلك مركب المسكرين (Muscarine) ٠

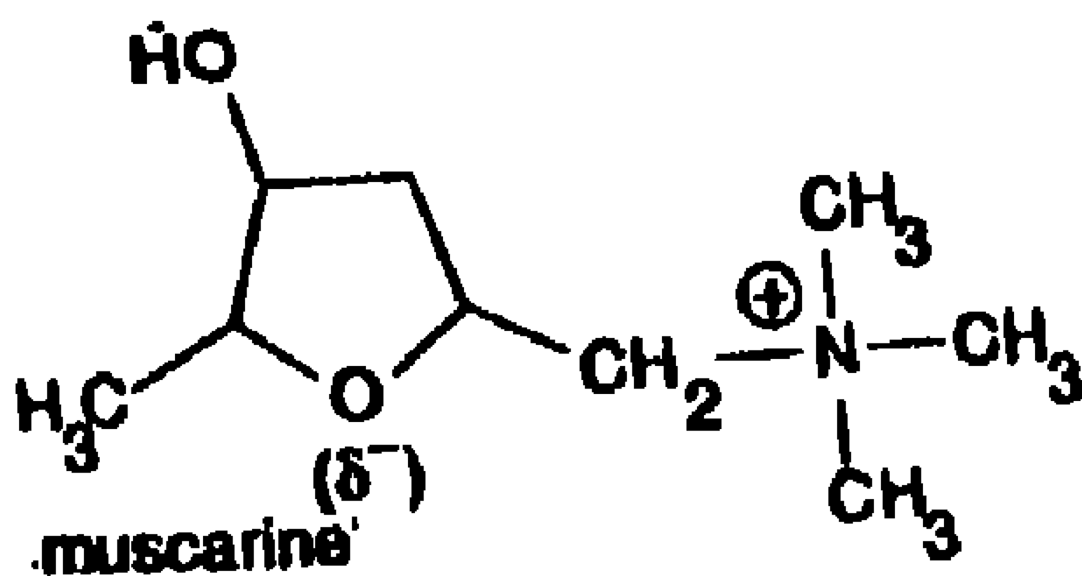


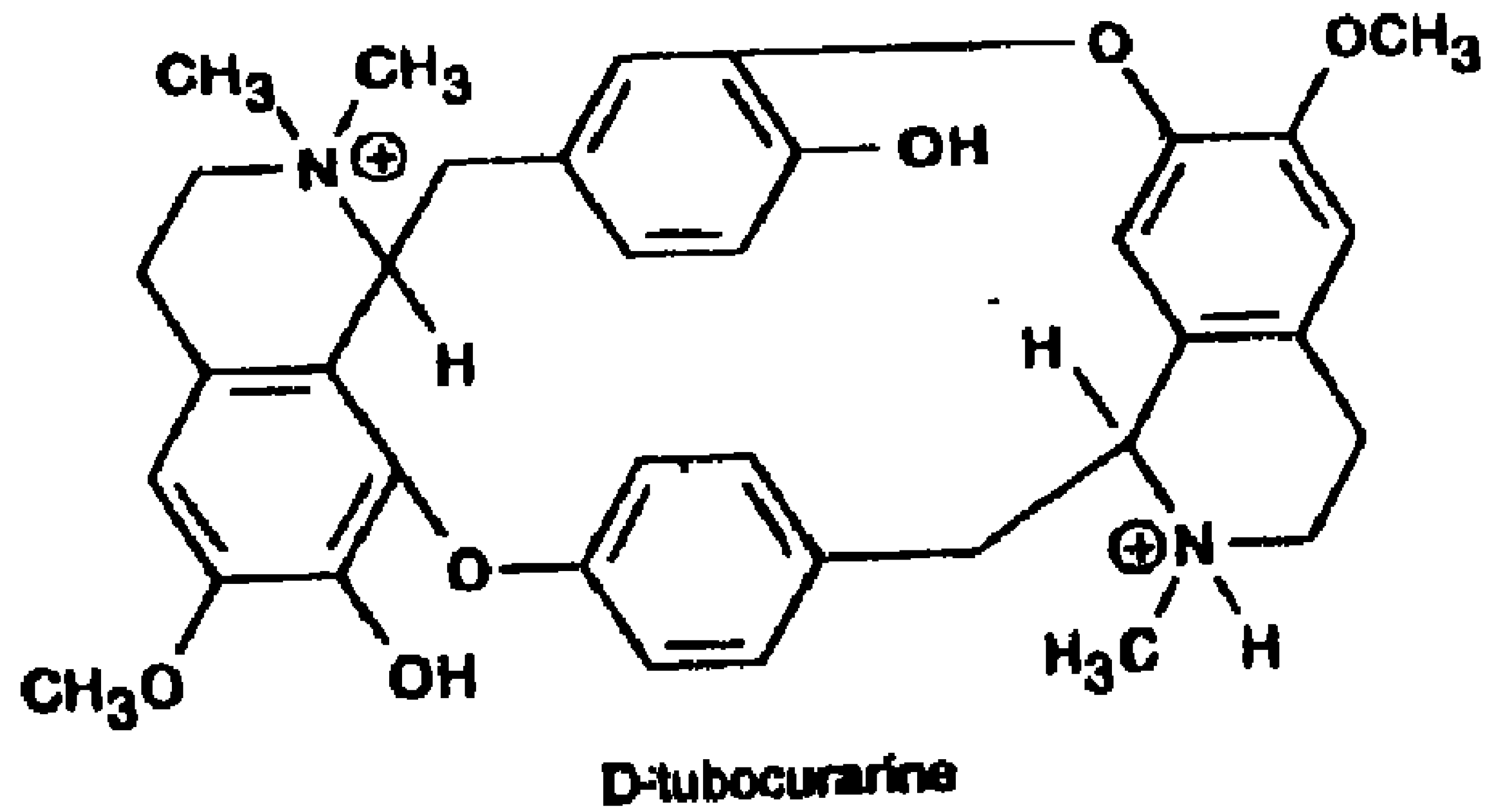








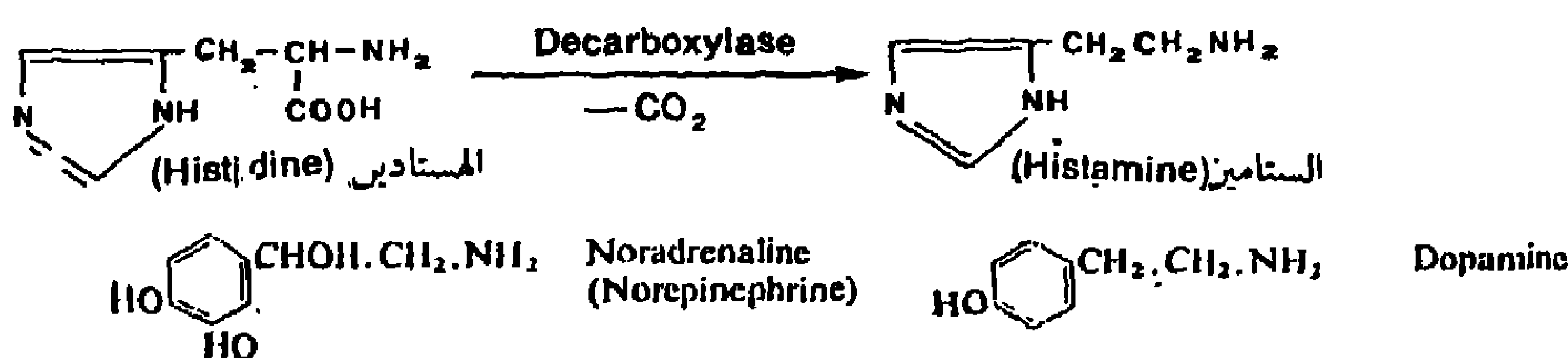




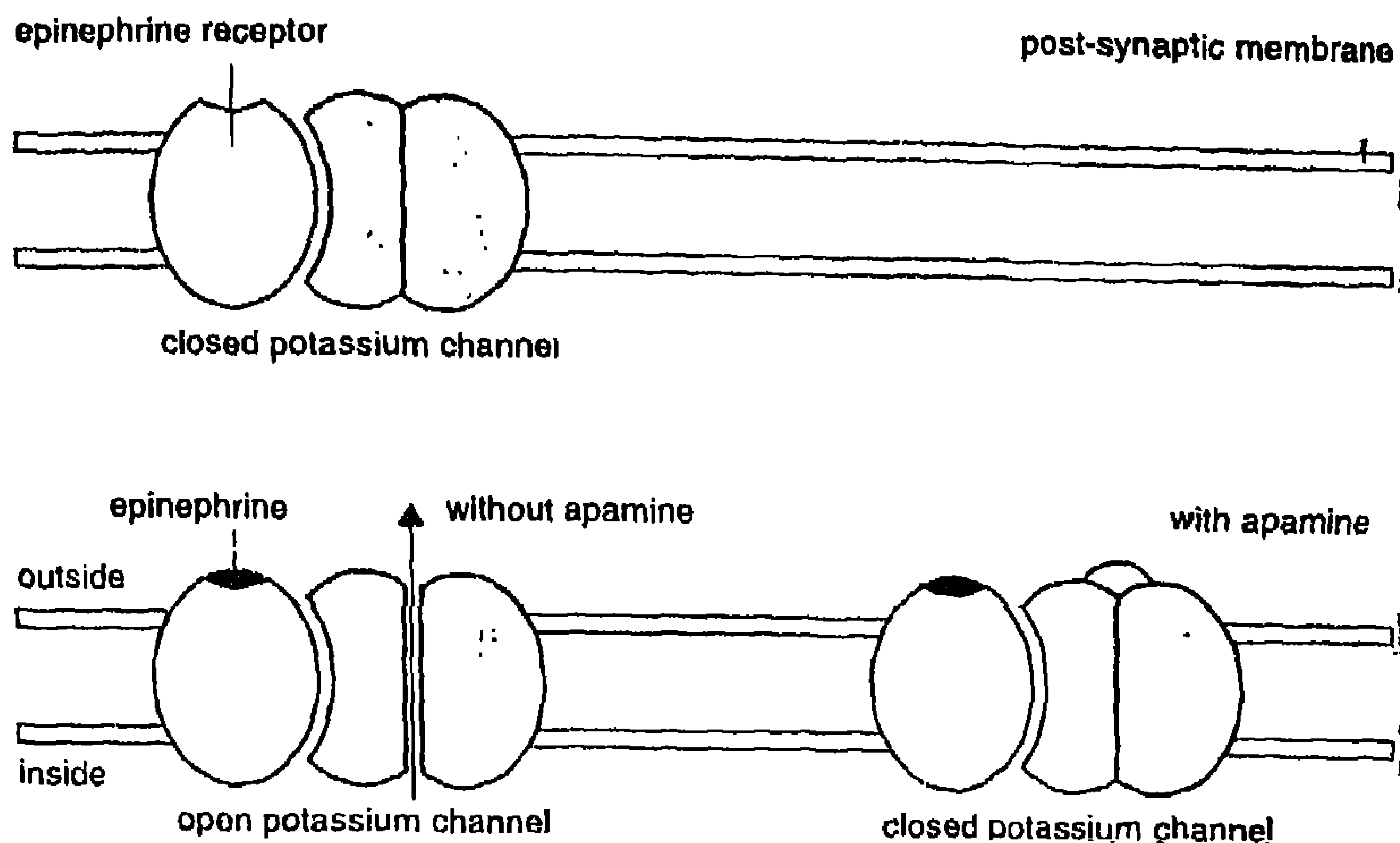
ويضطرب النقل الكوليني (Cholinergic transmittion) بالمواد الكيميائية والعقاقير المناهضة لأنزيم الكولين استيريز لأن مادة الأسيتيل كولين لاتنهار بسرعة والتأثيرات القصيرة المدى هى إثارة الشبك العصبية متبوعة بالسد ونظام إنتاج الناقل ربما أيضا يتلف وهذا التأثير ليس ضروريا أن ينحصر للإنزيمات المختلفة ولكن أيضا يتضمن تركيز الناقل فى الحويصلات الشبكية والنقل الخاص بها • وللحظة فإن داى بنزامين (Di benzamine) والفينوكسي بنزامين (Phenoxy bezamine) و الأمينات الألكيلية الهالوجينية تسد شبك الأدرينال إيرجيك (Adrenalergic) كذلك فلها تأثير مضاد على المستقبلات ألفا- أدرينال إيرجيك •

النقل الشبكي بين الخلايا العصبية

يكون تأثير الكيماويات السامة على النقل الشبكي مماثل لتأثيرها على النقل العصبي العضلي وضمنيا فإن لكل ناقل معروف عدد من المواد المعروفة بتأثيرها المؤدى لاضطراب فعل الشبك لهذا الناقل ، فسم النحل يتكون من عديد من المكونات المتضمنة للإنزيمات مثل إنزيم الفوسفوليبيديز (Phopholipidase) والهيالورونيديز (Hyaloronidase) و الأمينات النشطة فسيولوجيا كالهستامين و الدوبامين و النورإيبينفرين وعدد من الببتيدات و إحدى هذه الببتيدات هي التو كسين العصبي أبامين (Apamine) والمتكون من ١٨ حمض أميني يحتوى تركيبها على قنطرتين كبريت ويلعب أساسا ويتخصص على عدة أغشيه بعد شبكيه (Post synaptic) و المسؤولة عن توصيل النبض العصبي في كلا من الجهاز العصبي المركزي والمحيطي ويقوم بوقف أو سد فعل إيبينفرين في نقل النبضات العصبية بواسطة اعتراض قنوات أيون البوتاسيوم في الغشاء العصبي والتى تفتح عاده بواسطة الإيبينفرين ، شكل رقم (٦-١) .



ولطالما يعمل الإيبينفرين كهرمون ضاغط وعليه فسده يعنى أن الكائن سيتفاعل بنشاط أقل أمام الخطر كذلك يوقف أبامين فعل العديد من الناقلات العصبية الأخرى بالخلايا العصبية الحيوانية للفقريات و اللافقاريات .



شكل رقم (٢٠) : الفعل السام للابامين (Apamine) على مستقبل الإيبينفرين و الذى يسد بتخصص قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الإيبينفرين وفى حاله السد فإن التأثير الطبيعى للايبينفرين والفاتح لقنوات البوتاسيوم يخمد

كذلك فحمض الكاينيك ومركب ٦- هيدروكسى دوبامين و مركب ٦,٥-داى هيدروكسى تريبتامين تستوجب إنتباه خاص ، فتعاطى حمض الكاينيك على المدى الطويل وكذلك المواد الغريبة من الجلوتامات وبكميات غير فسيولوجية تسبب أمراض عصبية خاصة (neuropathy) فالجلوتامات ناقل للنقل المثير الهائج للتفرعات الشجيرية بأجسام الخلايا ولكن التعاطى الخارجى للجلوتامات يؤدى لحاله لا إستقطاب على المدى الطويل لجزء كبير من الخلية العصبية .

وهذا الحمل يتبع بالموت الموضعى(تنكرز) فالتعاطى الخارجي لهذه المـواد يعتقد على وجهه الخصوص بأنه يؤثر على خلايـا مسـتقبلات الجلوتامـات فجلوتامات الصوديوم تستخدم كمادة معطية للنكه بالطعام (Flavoring) ويعتقـد أنها تسبب التشوه المسمى (Chinese restaurant syndrome) والممـيز بحـروق ووخز (Tingling) فى الوجه والرقبة والجزء العلوى مـن الجسـم و كذلـك الببتيدات داخلية المنشأ (Endogenous peptides) و الموجودة فى الخلايا العصبية أو تتضمنها الوظيفة العصبية و التى تعمل كناقلات كلاسيكية تؤثـر مباشـرة على الجهاز العصبي المركزى .

ويكون تأثير الهرمونات النخامية (Pituitary displayed Hormone) علـى السلوك هو أول اكتشف في الحيوانات (hypo physecclomized) والتـى تؤدى لظهور اضطرابات سلوكية لا يمكن عكسها بالمعاملة الهرمونيه .

أظهرت الدراسات الخاصة بعلاقة التركيب بالنشاط مشاركة بين الفعـل الكلاسيكي للاندوكرين والفعل المركزي لهذه الهرمونات فأجراء قليلـة مـن الجزيء تكون مجردة من التأثيرات الاندوكرينيه وتظهر كأن لـها تـأثيرات خاصة على وظائف الجهاز العصبي المركـزي و هـذه الجزيئـات تسـمى بالببتيدات العصبية مثل الببتيديدات الخماسية ذات التأثير المماثل للحشـيش (opiate) والمسماة بالإندورفينات (Endorphins) .

وينفرد من تحت سرير المخ :تحت المـهاد (Hypothalamic) عوامـل وهرمونات الغدة النخامية تولد ببتيدات عصبيه و التى توجد أيضا بمسـاحات من المخ أكثر من الموجودة فى تحت سرير المخ وتتصل مع أنظمـه النقـل المختلفة . فالهرمونات و أجزائها يمكنها أن تلعب أيضا دور وظيفـى مثـل الهرمونات العصبية فتشبه الناقلات العصبية ويمكنها أن تؤثـر علـى النقـل الشبكى المركزى والسلوك التعاقبى ومن هنا يمكن التوقـع بأكتشـاف مـواد غربية جديده و التى لها تأثيرات سامة على أنظمة الببتيدايرجيـك (Peptide ergic) .

٣-أمراض التفرعات الشجيرية:الشبكية: (Synaptopathics) :

يتأثر النقل العصبى بالعديد من المواد الكيميائية وبدون الفهم الغير متـــانى فإن سلامة الخلايا تكون بدون معنى ومهدده . والعمليات الحيوية فى الشــبك العصبية و التى تؤثر فيها المواد الغريبة كالكيماويات والســموم و الملوثــات البيئية هى :

. التخليق الحيوى وتمثيل الناقل .

. النقل المحورى وأنفراد الناقل من الحبيبات المخزنه له

. النقل النبضى للمستقبل (Receptor- signal transmission)

. التداخل للناقل مع المستقبل

. أخذ و تمثيل الناقل

وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هذا الصدد أن ثلث سموم ألفـــان و خمســمائة نوع من الثعابين سامة ، وسم الثعبان هذا (Snake venom) له وظيفتين نتيجـــة اختلاف التركيب الكيميائى للسم نفسه فيؤدى لشلل الفريسة ثم بـــدء عمليـــات الهضم لاحتوائه على إنزيمات تحلل البروتين ومكونات الغشاء الخلوى مؤديـه لموت موضعى (تنكرز) فى الأنسجة وتجلط الدم أما الشلل فيكســون بســبب مهاجمه السم لغشاء العصب و/ أو العضلات الهيكلية فغالبا ما يكون الأتصال العصبى العضلى هو هدفه .

كما أن بعض سموم الثعـــابين تـــهاجم النـــاقلات العصبيـــة الكولينيـــة (Cholinergic neuro muscular transmission) وتبعا لطريقه فعل سموم الثعـــابين يمكن تميز خمسه أنواع من التوكسينات السامة للثعابين (Venom toxins) وهى:

١- مضادات غير تنافسيه (Non competitive antagonists) :

وهى توكسينات تؤدى للشلل وترتبط ارتباطـــا غـــير عكســيا بمســتقبل الأسيتيل كولين بدون ما تسبب أى نشاط حيوى . وعاده ما تمـــوت الفريســة (prey) حيث لا تقوم العضلات التنفسية بوظيفتها .

٢- توكسينات تنشط أو تزيد إنفراد الأسيتيل كولين :

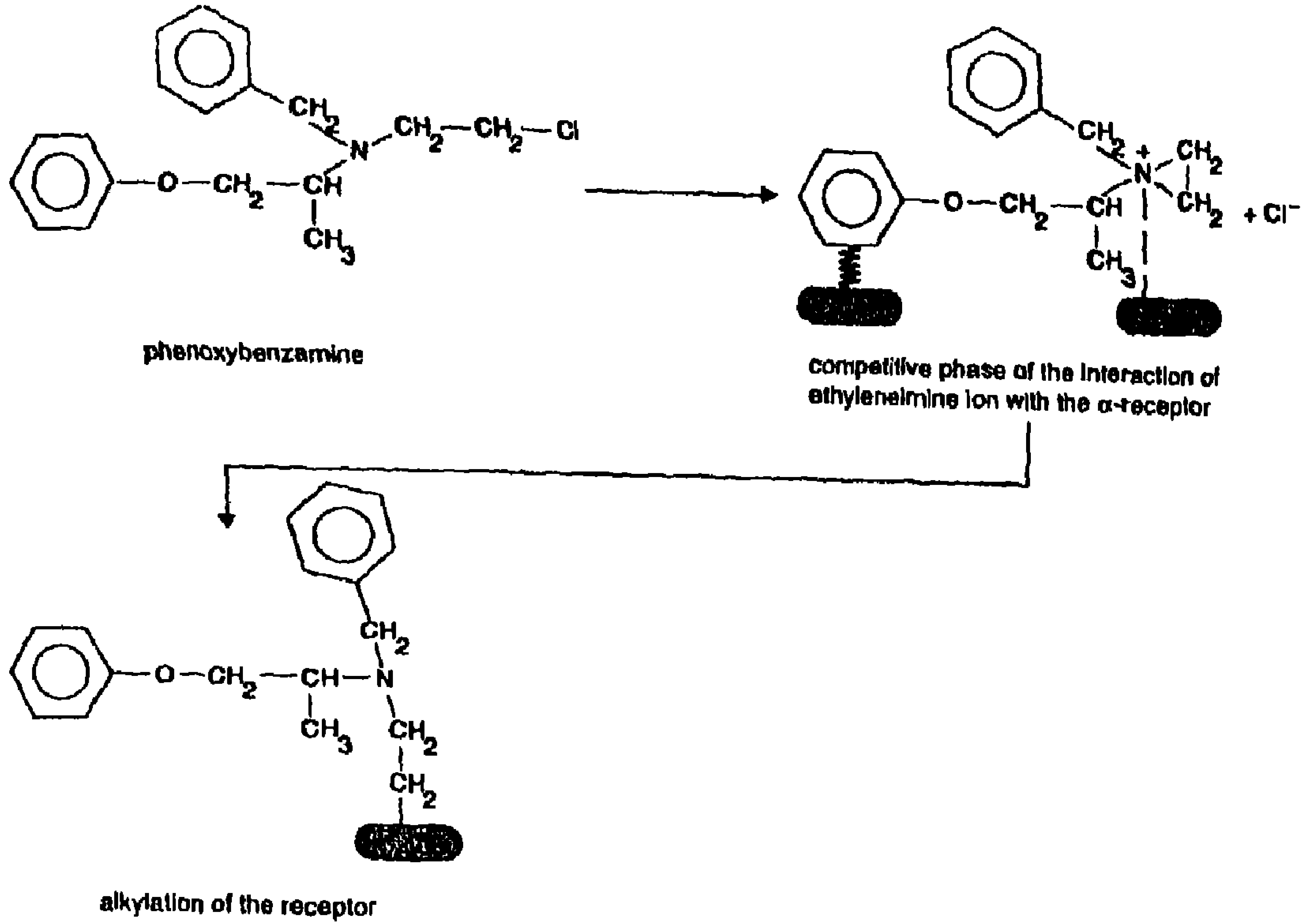
فخلية العضلة تحث وتنبه بقوة حتى أنها لا يمكن وأن تتفاعل مـــع منبـــه العصب وتكون النتيجة هى تقلص وشد (Spasm) أو استرخاء للعصب .

٣- توكسينات تثبط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز:

ويوجد هذا النوع من التوكسينات متحدا عاده مع النوع الثانى .

٤ -توكسينات غير معروف طريقه فعلها :
ولكنها مسئوله عن تخريب الجلد و النسيج الضام أو العضلات الهيكليـــة فهي مشابهه للميوتوكسينات (Myotoxins)

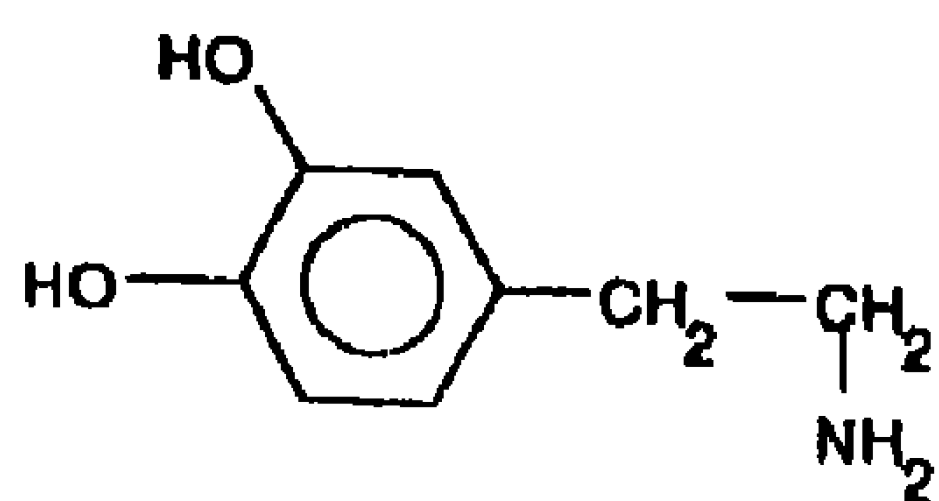
٥ - توكسينات خلوية و قلبية (Cyto & Cardo toxins) :
فهى تمنع نظام إزالة.تعديل الأغشـية (deregulate) لعديـد مــن الخلايـا بواسطة تخريبهم أو بالتداخل مع نقل المواد أو نقل النبضات عبر الغشاء .
وتعد سميه مركب ٦- هيدروكسى دوبامين معنوية حيث يؤخــذ هــذا الأمين فى النهايات المحورية النورأدرينالية (النورأدرينال إيرجيـــك Nor adrenalergic) شــكل رقــم (٦-٢) و الدوبامينيــة : الدوبــامين إيرجيـــك (Dopaminergic) حيث يعطى المركـــب شــقوق أكســيجينية خــلال دورة الاختزال وهذه تغير طبيعة شكل المادة كمــادة كيماويــة قاطعــه للعصــب السمبثاوى (Sympathectomy) و التى غالبا ما تستخدم كنموذج للسمية العصبية بحيوانات التجريب .
فالتخريب الحادث فى الشبك البعيد (Post synaptic) بواســطة حمـض الكاينيك (Kainic acid) والجلوتامات وكذلــك مونــو صوديــوم جلوتامــات المضافة لأغذيه الأطفال لإعطائها النكه (Flavoring) تتــورط فــى حــدوث التشوه بالأشخاص البالغين (Chinese restaurant syndrome).
والمضادات الحيوية من النوع هالو ألكيل أمين (Halo alkyl amine) مثــل فينوكسي بنزامين يمكنها ألكله (Alkylate) المستقبل ألفا وهو ما يسبب تــأثير مثبط على المدى الطويل شكل رقم (٦-٢) و الذى يشير بأن الألكله للمستقبل تتم مسبوقة بتداخل أو تفاعل عكسى .
كذلك توكسين البوتيولنيــم (Botulinum) والمخلـق بفطـر *Clostridium botulinum* والمؤدى لشلل عضلى نتيجة تثبيط إنفراد الأســيتيل كوليــن مــن نهايات العصب المحرك .
أما السم التوكسينى لعنكبوت الأرمله الســوداء (Black widow) فيحــث (prompt) وبأعلى قوة لإنفراد الأسيتيل كولين من مخازنــه الحبيبيــة مســببا تقلصات وشلل .



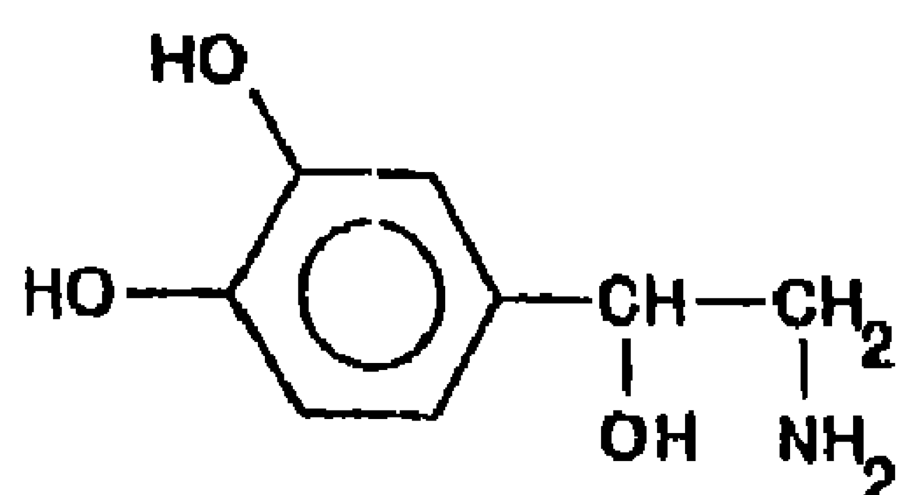
شكل رقم (٢١) : ألكلة الفينوكسى بنزامين للمستقبل الفا-أدرينال إيرجيك

أما هيدريد البورون السام (Boron hydride) والمؤثر على النقل العصبى حيث يقلل النور ابينفرين والسيروتونين .

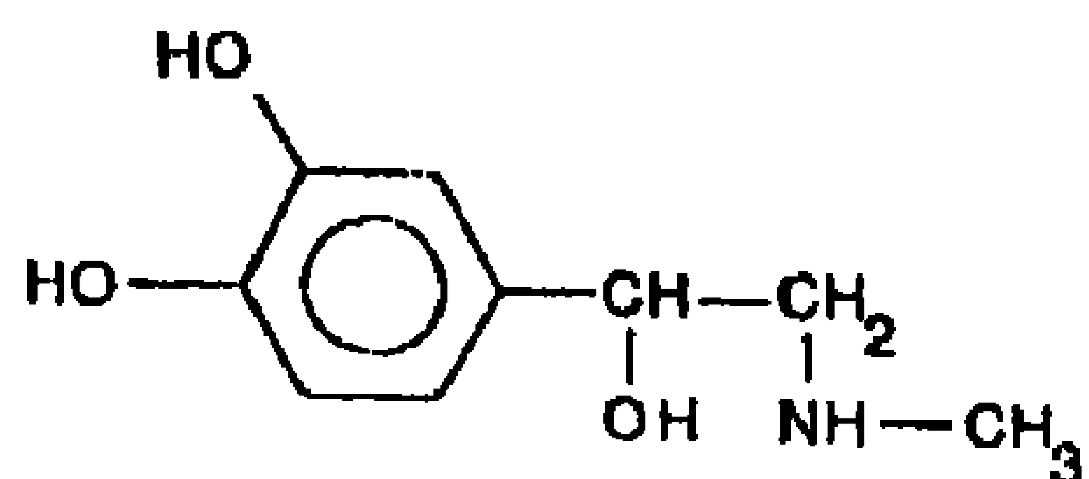
أما ثانى كبريتيد الكربون (Carbon disulfide) فيقلل من النور ابينفرين ويزيد مستوى الدوبامين فى حين ان مركب الددت (DDT) والديلدرين يقلل الاستيل كولين والنور إيبنفرين أما المنجنيز فيقلل السيروتونين والنورإيبينفرين و الدوبامين ٠



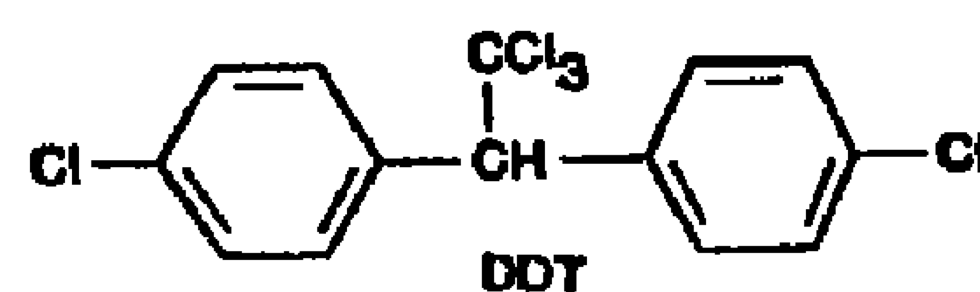
dopamine

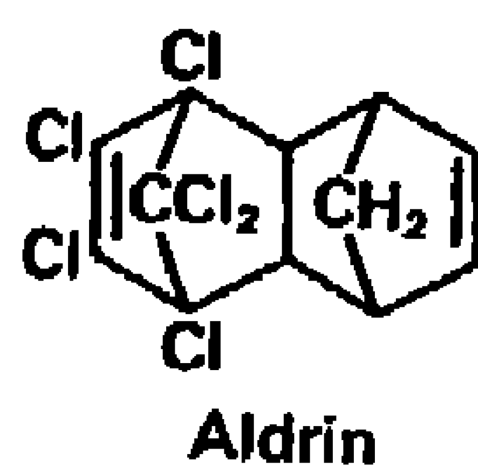


norepinephrine

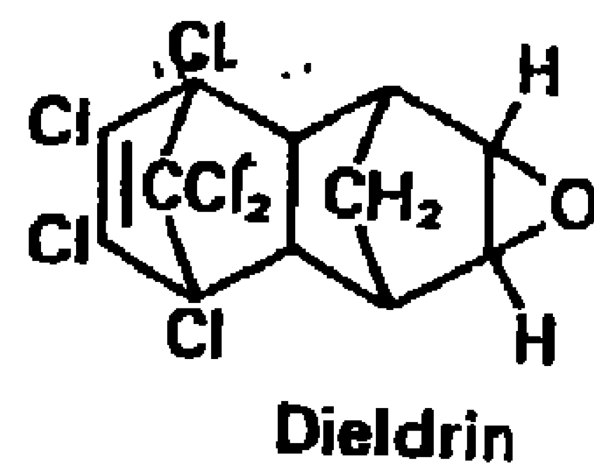


epinephrine









Oxirane
ring system

الباب السابع

السموم و الملوثات البيئية المسببة لانحلال ذيول الخلايا العصبية

السموم و الملوثات البيئية المسببة لإنحلال ذيول الخلايا العصبية الطرفية

(Peripheral Axonopathics)

يلى إنحلال وفقد الميلين إنحـــلال ذيـــول الخليـــة (Axonopthies) و الناشىء عن التعرض الحاد المزمن لمركب : تراى أورثو كريزل فوســفات (Tri-O- Cresol Phosphate : TOCP)
وغالبيه السموم الفوسفورية العضوية كالمبيدات الفوسفورية العضويـــة و التى قد تتأخر بها أعراض التسمم لأسبوع ولكن زيادة الجرعـــة تقصــر فترة تأخير ظهور الأعراض حيث تظهر مناطق منتفخة بذيـــل أمـــا التلـــف الكيميائى قد لا يكون بذيل الخلية ولكن بجسم الخليـــة (Perkaryon : Soma) أو لضمور يلى تلف الوصلات العصبية .

ومن أمثلة المركبات والكيماويات والسموم المؤدية لإنحلال ذيول الخلايـــا العصبية الطرفية ما يلى :

١- الكحولات (Alcohols) :
فالتسمم المزمن بالكحول الإيثيلي أو نقص الثيـــامين يـــؤدى لإلتـــهاب الأعصاب الطرفية وإنحلال ذيول الخلايا العصبية الحركية من الجزء الســفلى من العصب ، بينما تظل خلايا شـــوان ســـليمة فالمكـــان الأول لإضطـــراب العمليات الحيوية جسم الخلية (وربما لا يكون ذيل الخلية) و يلى ذلك فشـــل التوصيل خلال الذيل .

٢- أكريلاميد (Acrylamide) :
حيث يمتص بجلد العاملين فى الصناعـــــة أو بالأستنشـــاق أو بـــالبلع فيسبب التهاب الأعصاب الطرفية . التعرض المزمـــــن لـــه يـــؤدى بجـــانب الالتهاب إلى تغير فى إحساس الأطراف وضعف وإختلال الخطـــوة (Ataxia) حيث تتأثر ذيول الخلايا الحسية و الحركية وربما يعاق التوصيل .

٣-برومو فينيل أسيتيل يوريا (Bromophenyl acetyl urea) :

يؤدى لتلف الألياف الحسية و الحركية . فالتعرض لجرعتين عن طريق الفم يؤدى لموت إرتجافى لحدوث تغيرات فى ذيول الخلايا الطويلة والكبيرة فى الطرفين الخلفيين مع التقدم التدريجى للطرفين الأماميين ثم الجهاز العصبى المركزى .

٤- ثانى كبريتيد الكربون (Carbon disul fide) :

يؤدى التعرض لثاني كبريتيد الكربون إلي إلتهاب الأعصاب و أعاقة الإحساس كما بالثيامين لذا يستجيب العلاج به وإرتعاش (Tremor) وضعف الأطراف مع إضطراب نفسى (Psychosis) كذلك تحدث إصابة لخلايا بيركنج (Perking) والمخيخ (Cerebellum) وكذلك (Corpora striata) . كما يحدث فقدان لخلايا القرن الأمامى بالحبل الشوكى ، علاوة على تأثر ذيول الخلايا أكثر من غلاف الميلين مع نقص سرعة التوصيل (Nerve conduction) بالأعصاب الحركية .

أيضا تحدث زيادة فى عدد الخيوط العصبية (Neurofilaments) وأرتباط كميه كبيرة منه ببروتين الخيوط وقد تكون هى ميانيكية تأثيرها .

وتظهر الأعراض فى صورة مرض كوريا (حركات لا أراديه) مع أعراض نفسية سلوكية كالإنطلاق من المحظورات والخروج عن الواقع (Release from normal habits) ونشاط عدوانى (Aggression) وعزلة .

٥- هكسانيديون (Hexanedione)

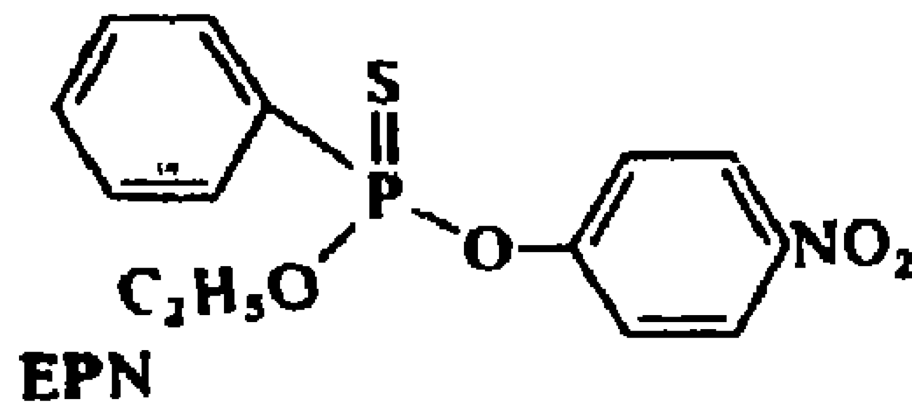
كالهكسان العادى و الميثيل بيوتيل كينون وكلاهما مذيبات تسبب أمراض عصبية تظهر فى صورة إنتفاخات كبيرة فى ذيول الخلايا العصبية بالألياف الحركية و العصبية وذيول خلايا المسارات العصبية الصاعدة والهابطة بالحبل الشوكى :

فالتعرض للجرعات الصغيرة : يؤثر على الخلايا الطرفية

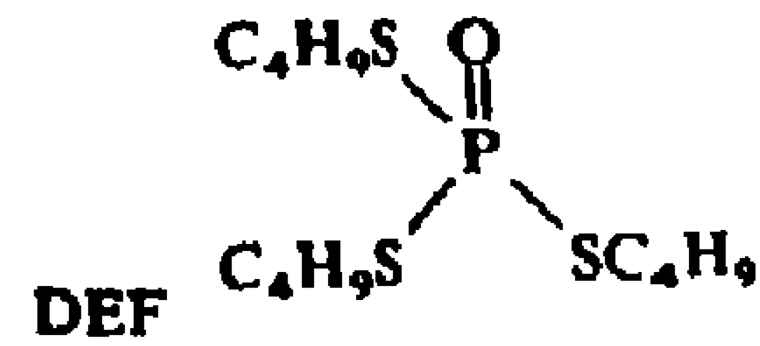
والتعرض للجرعات الكبيرة : يؤدى لتلف المسارات العصبية بالحبل الشوكى .

أما التعرض المزمن : فيؤدى لتلف مناطق بقاع المخ مع إنتفاخ بذيول الخلايا على الخيوط العصبية ويستدق غلاف الميلين قبل مرخلة الشلل بأيام . أما تلف ذيول الخلايا فيبدأ من نهايات الأعصاب الطرفية حتى يصل لجسم الخلايا فى الجذور البطينية و الظهرية .

٦- السموم الفوسفورية العضوية (Organo Phosphorus poisons) :



O-Ethyl-*O*-*p*-nitrophenyl phenylphosphorothioate



S,S,S-Tributyl phosphorotrithioate

ويظهر لها دور كبير فى التسمم العصبى المتـــأخر (Delayed Neurotoxicity) فينتشر شلل الفرنجيل (Jin ger jakr) . ويعد الإنسان والقطط والدجاج حساسـة لهذه المركبات وتكون الحيوانات البالغة أشد حساسية عن مثيلتها الصغـيرة . كما أنها تعمل كمضادات لأنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterse) فتثبطـة . فعلى سبيل المثال يؤدى مركب الليبتوفـوس (Lepophos) ومركـب (DFP) إلى تسمم عصبى متأخر نموذجى . أما مركـب البـاراثيون و المـالاثيون فهدفهما الأول ذيول الخلايا سواء بالأعصاب الطرفية أو مسارات الأعصـاب الطويلة الصاعدة والهابطة بالحبل الشوكي ولكنه لا يمكـن منـع التسـمم أو علاجـة بالثيـامين . ويلاحـظ أن التحـول الحيـوى للبـارثيوان إلـى باراكسون (Paraxone) وهنا تزداد مناهضته للأنزيم أكثر .



الباب الثامن

السموم والملوثات البيئية المؤثرة على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب الحركية

السموم و الملوثات البيئية

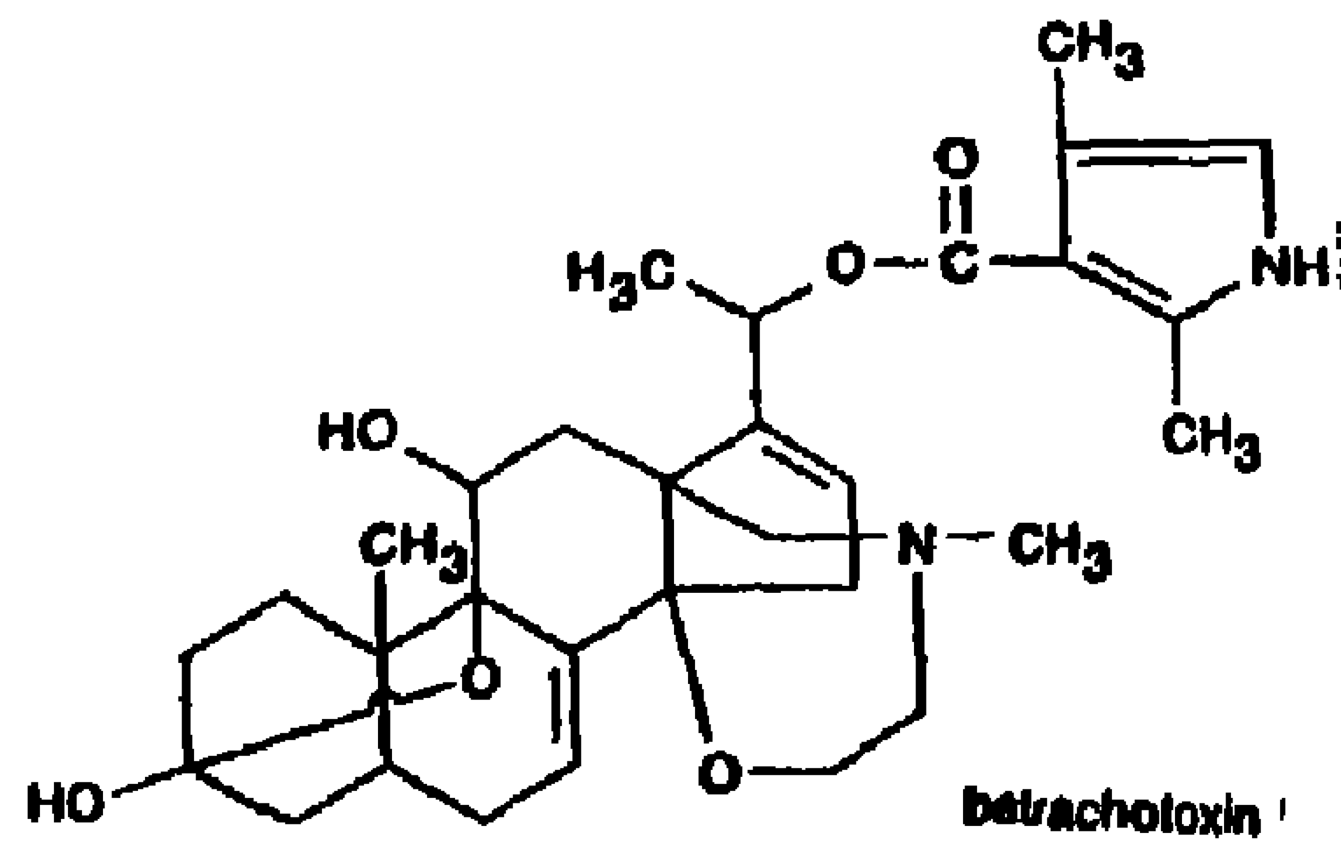
المؤثرة على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب الحركية

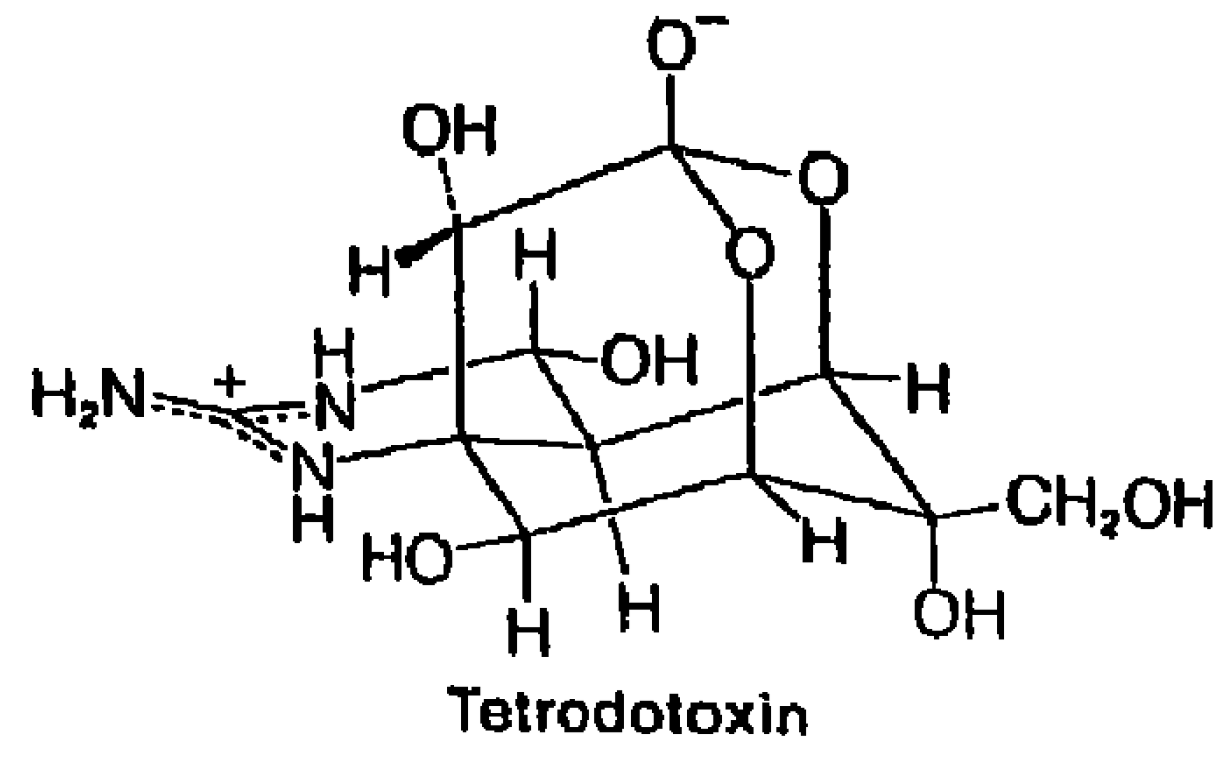
تعد تجاويف الوصلات العصبية الشبكية : الشق الشبكي (Synaptic cleft) ونهايات ذيول الخلايا المغطاة بالميلين والمصممة لكى تستجيب للموصلات الكيميائية فهذا التجويف بين العصب الحركى ونهاية العضلة (Muscle end plate) تكون مفتوحة لمواد لها القدرة على الإنتشار خلال الشعيرات الدموية للعضلات الارداية ٠

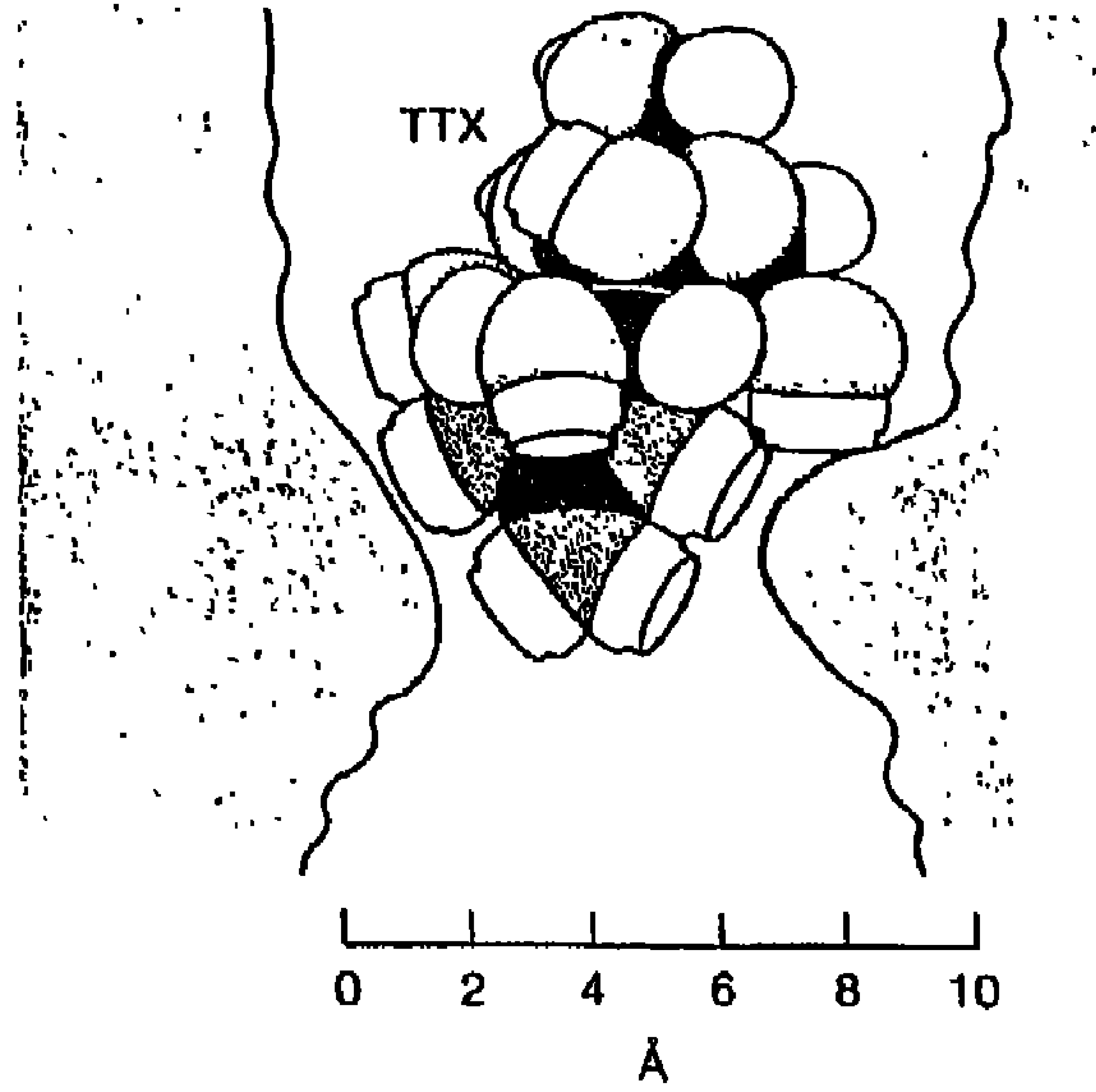
ومن أمثلة هذه السموم و الملوثات البيئية ما يلي :

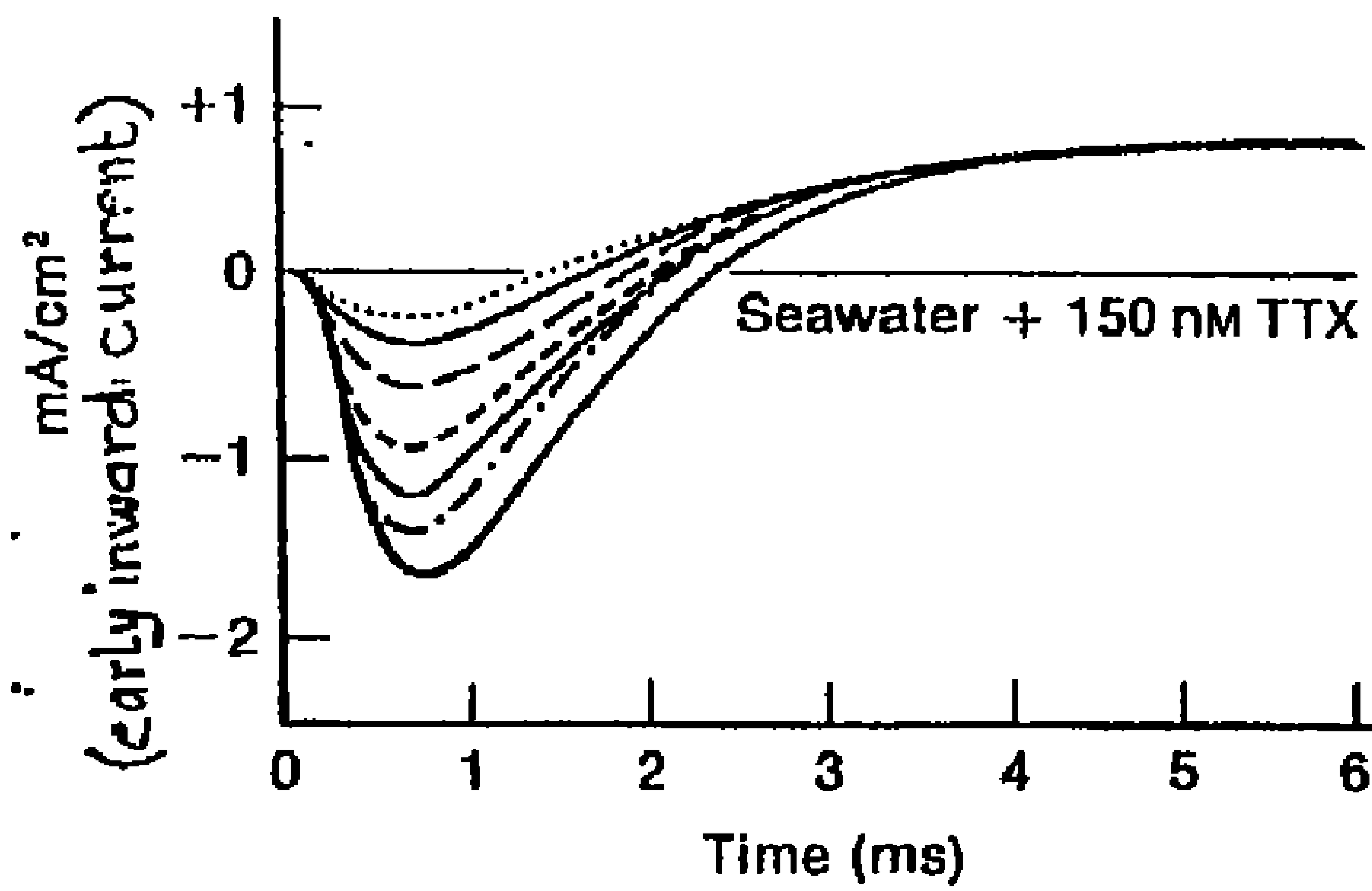
١-تترا دوكسين (Tetrado toxine) :
تقوم بإعاقة أو سد قنوات الصوديوم بطول ذيل الخلية فتمنع مرور فرق الجهد الناتج عن تناول الصوديوم و البوتاسيوم فيستمر البوتاسيوم فى الخروج فيحدث شلل بالعضلات الإرادية الهيكلية كما تتأثر الأعصاب الحسية ، شكل رقم (٨-١) و ذلك نتيجة وجود موائمة عالية بين التركيب البنائي والفراغي لجزيئ التترادو توكسين و الإنطباق علي قناة الصوديوم .

٢-باتراكوتوكسين (Batrachotoxine) :
وهو إستيرويد سام يوجد بجلد الضفادع بأمريكا الشمالية ، ويؤدى لزيادة نفاذية غشاء الخلية لأيونات الصوديوم فى الحالة المستقرة مما يحول الكهربية الموجبة الي كهربية سالبة ولهذا ففى غياب الصوديوم لا يكون له تأثير على العصب .









شكل رقم (٨-١) : التركيب الجزيئي للتترادوتوكسين (TTX) وموائمة التركيب البنائي والفراغي للإنطباق علي قناة الصوديوم

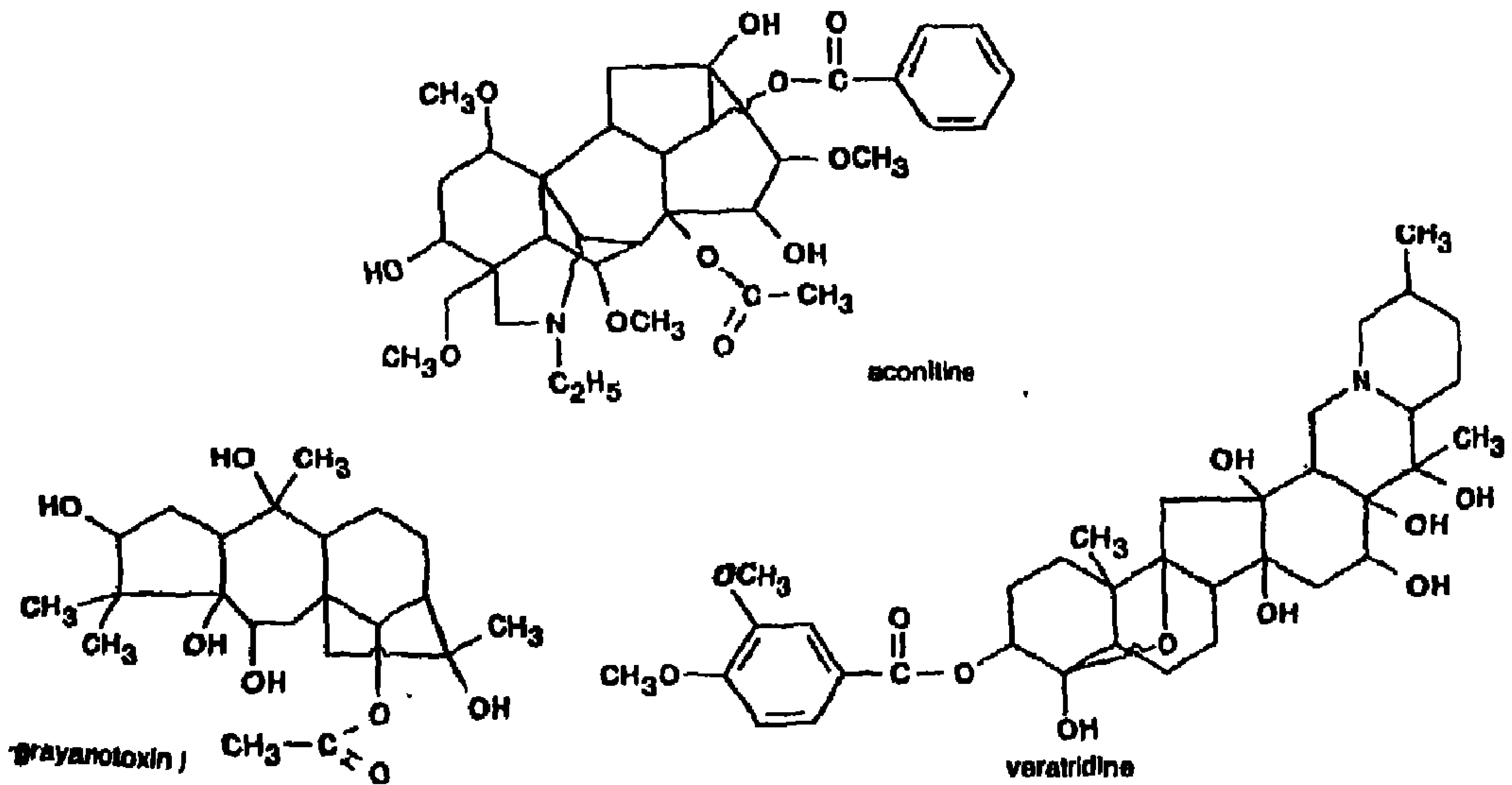
٣-ساكسي توكسين (Saxitoxine) :

سم طبيعى يستخرج من السوطيات : توكسين سوطى *Gomy laulax* فعند تغذية المحار للبلانكتون المحتوي على هذه السوطيات فإن المحار يصبح سام للإنسان و أيضا عن طريق تبادل الصوديوم والبوتاسيوم .

٤- بوتيولنيم (Botulinm) :

يوقف الحركة بصفة مستديمة حيث يؤدى لمنع إفراز الأسيتيل كولين فمن المعروف أنه عند وصول السيال العصبى (Depolarizing action) لنهاية الذيل يفرز الأسيتيل كولين فيسبب جهد كهربى فى الناحية العضلية بين الوصلة العصبية و العضلية فإذا كان الجهد الكهربى كافى تبدأ الحركات العضلية . كذلك يؤدى البوتيولنيم لحدوث تحلل كروماتينى (Chromatolysis) .

كما لوحظ زيادة فى مستوى حمض الريبونيوكليك يتبعه زيادة فى مستوى حمض الريبونيوكليك الريبوسومى . والرموز البنائية التالية لتوكسينات أخري سامة .



٥- الرصاص (Lead) :

بجانب تأثيرة السابق على نهايات الأعصاب الطرفية و التى تكـــون فـــى صورة إرتشاح مخى : تورم القشرة المخية ونزع أو إعاقة تخليق الميليـــن . وكذلك موت الخلايا الهرمية وتغيرات فى خلايا شوان وضمـــور المحـــاور العصبية فيوجد له فعل مباشر على النقل الشبكى فينشط الجهد على الوصلـــة العصبية العضلية عن طريق إعاقة ما قبلها : كذلك يتنافس الرصـــاص مـــع الكالسيوم ليعوق إفراز الأسيتيل كولين حيث يعمل الكالسيوم كعامل مســـاعد فى إفرازه .

٦- الددت (DDT) :

بجانب تأثير مركب الـــددت ومشـــابهاته و مماكناتـــه الســـابقه علـــى :

أ-النقل المحورى (Axons trnsmission) : و تأثيرة الغير متساوى علـــى كـــل المحاور فتأثيرة أقل على المحاور الحركية (Motor axons) للخليـــة العصبيـــة المحركة للعضلات و تأثيرة الأقوى يكون على محاور الأعصاب الحســـية و التى ترسل النبضات .

ب- الإثارةالعالية (High excitation): و المتمثلة فـــى رجفـــات (Tremoring) و التى تنتهى بالشلل و المؤدى للموت و الذى يظهر ذلك فى طـــور الأرتفـــاع (Rizing phase) ثم طور الأنخفاض (Falling phase) فتنتقل للبوابـــات الخاصـــة بالصوديوم أو تفتح بوابات البوتاسيوم فتح غير كافى وهنا تحـــدث ثـــلاث عوامل أيونيه لفعل الجهد و هي زيادة نفاذية أيونات الصوديـــوم و المؤديـــة لنقل تيار الصوديوم لفتح بواباته و التى تظهر فى طور الأرتفاع فـــى جـــهد الفعل و زيادة متتالية فى نفاذية أيونات الكالسيوم و الذى يتلازم مع الخطـــوة التالية و عدم نشاط الصوديوم فتقف نفاذيتة لفعل بوابة الصوديوم لنقص جـــهد الفعل وهنا لا يمكن للمحور أن يستعيد طور الراحة و بالتالى يثار مرة أخرى فنجدة أيضا يؤثر على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب المحركة مســـببا إثارة متكررة (Repetitive excitation) الوصلـــة الحركيـــة النهائيـــة : إتصـــال العصب بالعضلة من خلال تغير متكرر للكهربية لنهاية العصب الذى يســـبق الوصلة العصبية و هو ما يؤدى لعدم توافق حركى وضعف العضلات كذلـــك يحدث فقد فى خلايا بيركنج (Perking) والوحدات العصبية بنـــواة (Dentata).

الباب التاسع

انتقال السيال العصبي
والسموم و الملوثات البيئية المؤثرة عليه

انتقال السيال العصبي
والسموم و الملوثات البيئية المؤثرة عليه
(Transmission nerve impulses)

تغطى الألياف العصبية (Nerve fibers) بغلاف ليبوبروتيني (Lipoprotein) حيث تكون السوائل داخلة وخارجة متساوية الأسموزية (Isotonic) ومع ذلك لا تختلف المكونات داخله عن خارجه نتيجة الجهد الغشائي (Potential membrane) •

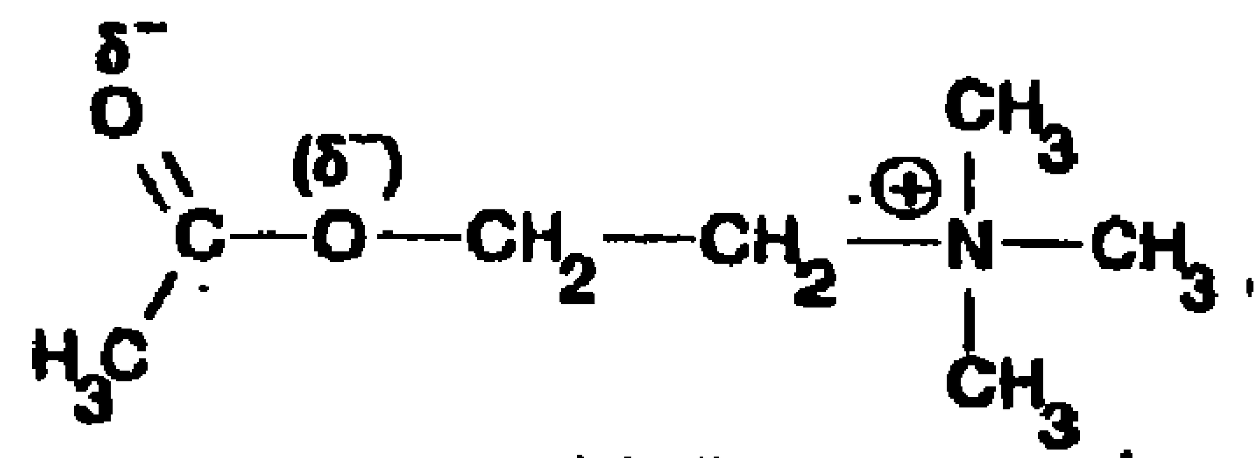
وتجرى تجارب التنبيه الكهربي في صورة جهد فعل (Action potential) حيث تلعب الشبك العصبية كمقوم (Rectifiers) لتعديل التيار والتأكد من سريانه في اتجاه واحد حيث تكون قيمته بمقدمة الخلية في حدود ٥٠ ملليفولت (أكثر كهروسالبية) عن مؤخرتها •

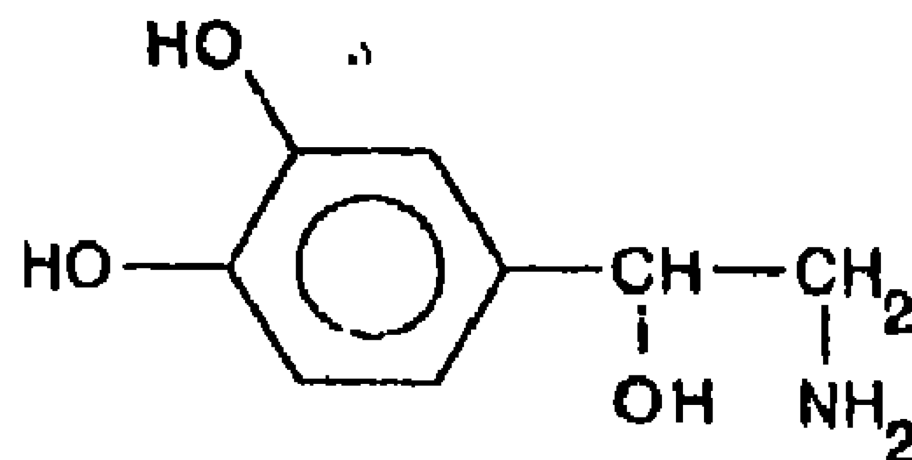
ومهما كان النقص في جهد الخلية وهو ما يحدث أثناء التنبيه الكهربى فيصل إلى ١٠ ملليفولت وينتقل عبر الشق (الكعبرة) التشابكية (Synaptic cleft) وهي شق بأتساع ٣٠ – ٥٠ نانوميتر مملوء بمادة كالجيل لها شحنة كهربية عالية جداً فلا تمر خلالها أشاره كهربية إلا بعد إنفراد جزيئات لها طابع خاص وهي جزيئات الأسيتيل كولين كوسيط كيميائى ناقل (Transmission chemical mediator) عبر مرور النبضة و ذلك من مساحات أو حويصلات تخزينه (Vesicles) على جانبى مقدمة الشبك (Pre-synaptic) وتسمى جزيئات الأسيتيل كولين بالموصل العصبى (Neuro Transimitter) تقوم بتوصيل المعلومات كيميائياً مع مواقع عالية التخصص تسمى بالمستقبلات (Receptors) ، شكل رقم (٩-١) و بارتباط الناقل والمستقبل فأنه يسبب إقلاق و إضطرابات (perturbations) بتفاعلات مباشرة بينما لها دورها في تغيير نشاط الأنزيم الذى يولد أو يثبط النبضات الكهربية و أحدى هذه التفاعلات تتضمن نيو كليوتيد حلقي و هو أدينوسين مونو فوسفات الحلقى (Cyclic Adenosine Mono Phosphate :c AMP) فيزداد معدل تخليقه من جزيئات الأدينوسين تراى فوسفات (Adenosine Tri Phosphate : ATP) وعليه

فأى تغيير بمستوى النيو كليوتيد الحلقى يؤدى بدوره لتغير فى نشـــاط عـدة إنزيمات تتوسط العديد من التغيرات فى الناقل العصبى فعلى سبيل المثال :

يعتمد نشاط إنزيم الكينيز البروتينى فى المـــخ (Protein Kinase) علـــى وجود النيوكليوتيد الحلقى (c AMP) والذى يغير من معدل الفسفره بأســـتخدام الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) كمادة تفاعل أساسية لـــه وتكـــون نواتـــج الفسفره لإنزيم البروتين كينيز هى إنزيمات نشاطها يؤثـــر علـــى تفـــاعلات أخرى تتغير بدورها ٠

وكما سبق تنتقل النبضـــات العصبيـــة (Transmission nerve impulses) خلال الشق التشابكى بمساعدة الناقل الكيميائى الوسيط و الذى يفـــرز خـــلال الغشاء القبل شبكى فى مواقع الشبك الكولونية (Cholinergic) فى حين ينقـــل الناقل الكيميائى الوسيط نور أدرينالين (Nor –adrinaline) النبضات العصبيـة بالشبك الأدرينالينية (Adrenalergic) ٠

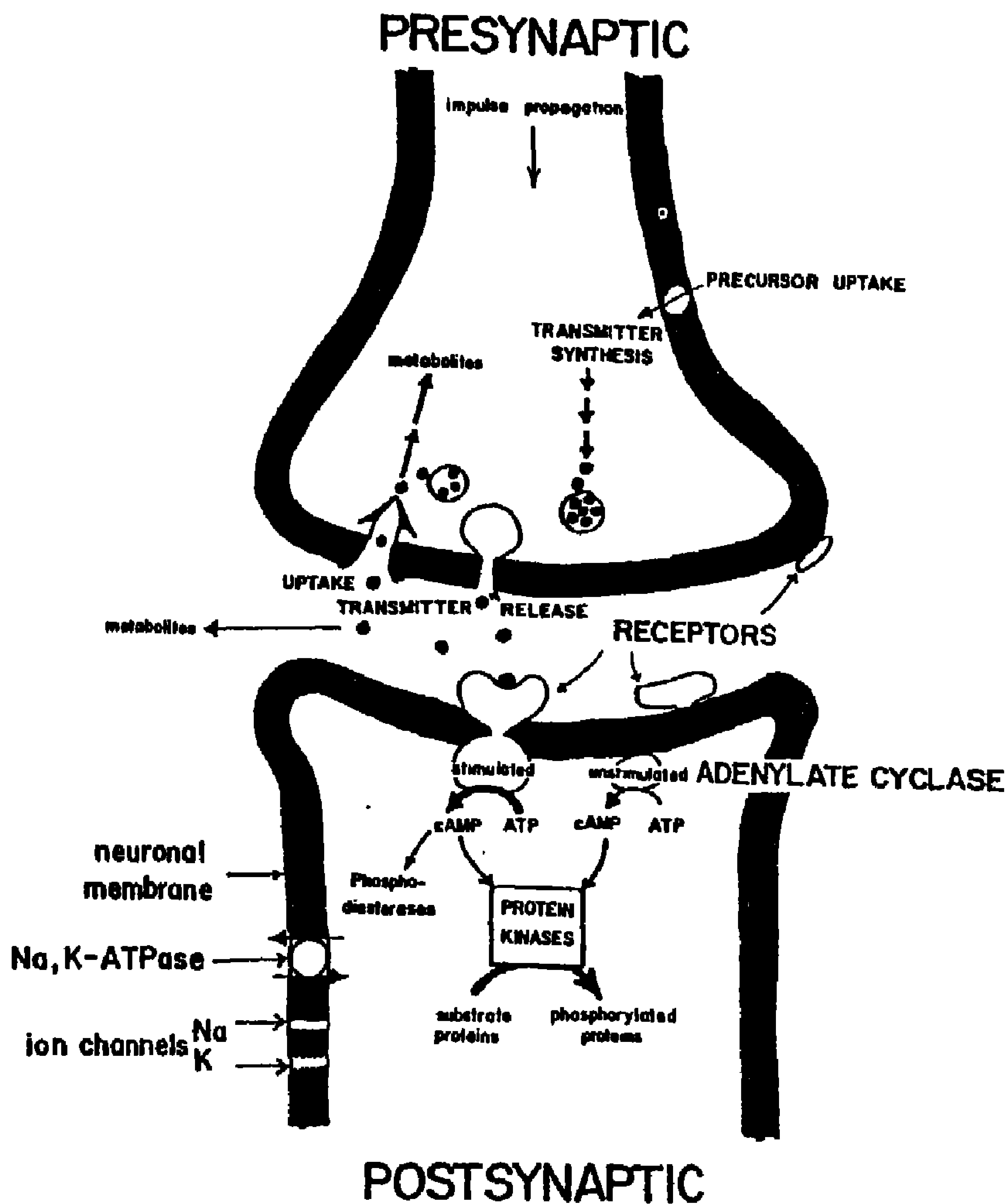




(Acetyl Choline) أسيتيل كولين **(Nor-adrinaline) نور-أدرينالين**

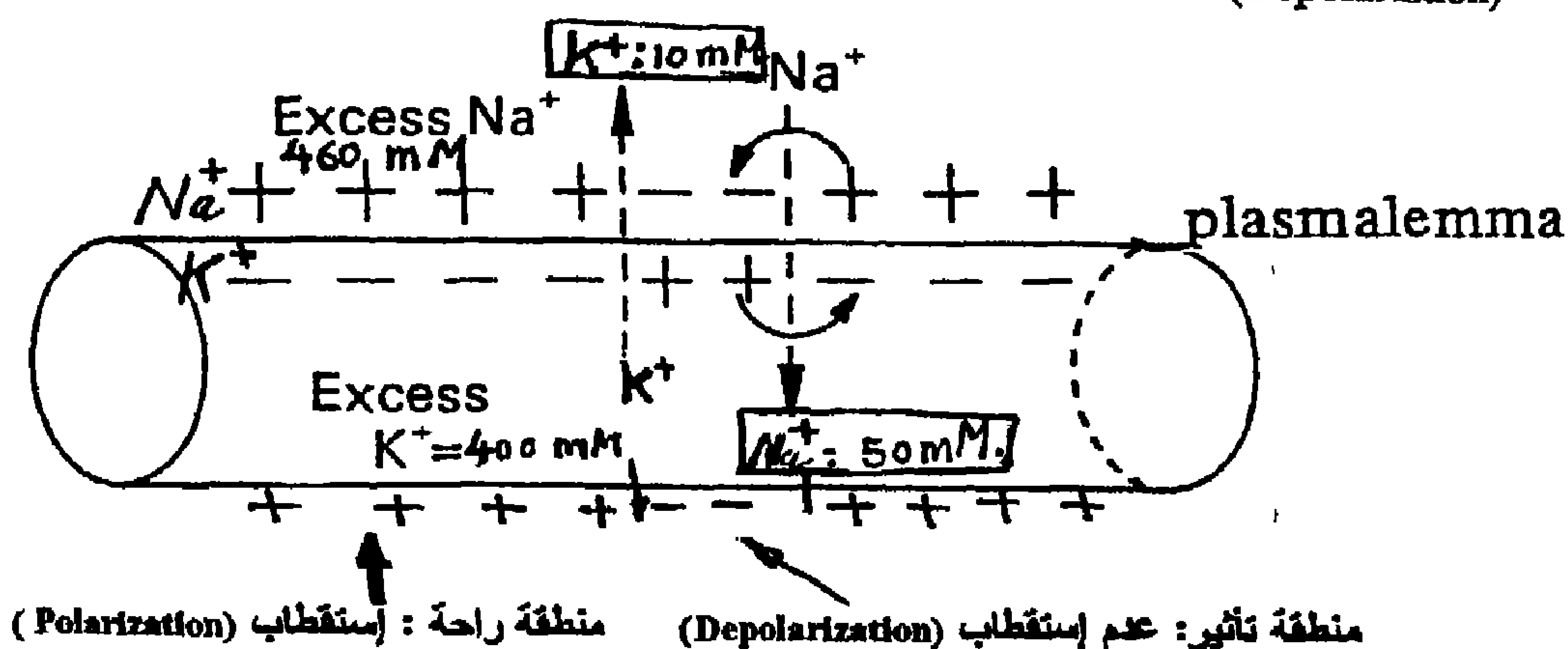
فأثناء طور الراحة للعصب (Resting phase) يكون غشاء الليفـــة العصبية : الصفيحة العصبية (Neural lamella) مستقطب كـــهربيا (Polarized) شكل رقم (٩-٢) ، وهو ما يرجع للتغيرات الحادثة بالليفة العصبية و التـــى تؤدى بدورها لإختلاف فى درجة النفاذية الأختياريـــة (Selective penetration) لأيونات الصوديوم (Na) والبوتاسيوم (K) و التى تحول دون نفاذ أيونـــات البوتاسيوم خارج الغشاء فيصبح تركيزها أعلـــى مـــن أيونـــات الصوديـــوم الموجودة بخارج الغشاء أو يحول دون نفاذ أيونات الصوديوم الموجبة لداخل

الغشاء فيصبح تركيزها داخل أعلى من البوتاسيوم وهو ما يســـمى بالجــهد الكهربى اللازم لتوحيد أستقطابية الغشاء ولهذا يسمى أيضاً بالجهد الغشـــائى : أو جهد السكون (Rest potential)



<u>شكل رقم (٩-١)</u>: موديل تخطيطى للشبك حيث الطرف القريب والبعيد للتفرع الشجيرى والمواقع البيوكيمائية

وعند حدوث إثارة (كتنبيه عصبى أو أنقباض عضلى) بمكان ما علـــى سطح غشاء الليفة كأضطراب موضعى فإن ذلك يفقد المكان قدرته الأختيارية فيحدث تغيير أولى فى النفاذية فيسمح بزيادة نفاذية أيونات الصوديوم الموجبة بالدخول بدرجة كبيرة جداً (٥٠٠ ضعف) مستوى أيونات البوتاسيوم داخـل الليفة العصبية بموضع التنبيه فيرتفع بذلك الجهد نتيجة أختلاف توزيع أيونـــى الصوديوم والبوتاسيوم ويبلغ الجهد ٨٠ – ١٠٠ ملليفولت معطياً بذلك مظـــهر أو طور الأرتفاع (Rizing phase) ومن ثم يصبح بذلك السطح الداخلى لليفـــة العصبية موجب الشحنة وهنا تزداد نفاذيـــة الغشـــاء أكـــثر وتنفــذ وتخــرج أيونات البوتاسيوم خارج الغشاء فيصبح الجهد الخارجي لهذه المنطقة المثـــارة أكثر كهروسالبية (more electronegative) عن الجهد الداخلى لها أى تحدث حالة أنعكاس لحالة الأســــتقطاب الغشـــائى ويصبـــح الغشـــاء غـــير مســـتقطب (Depolariztion) .



شكل رقم (٩-٢) : إثارة الليفة العصبية (أستقطاب) وفقد الإثارة (اللاأستقطاب) .

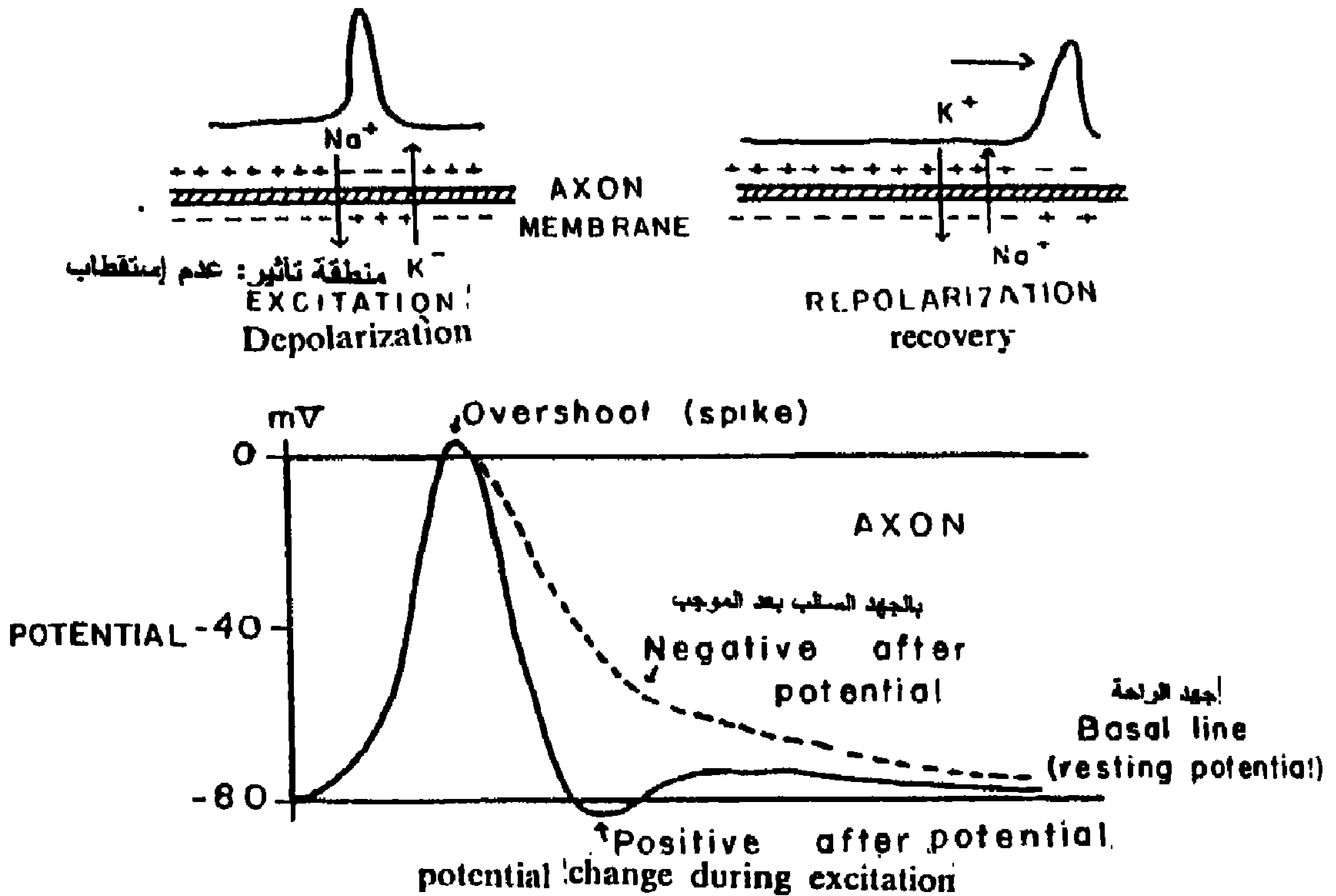
وهنا تصبح قنوات أيونات الكالسيوم (Ca- canals) بالغشاء وتدخله وبالتالي تعمل زيادة أيونات الكالسيوم على هجرة حويصلات الشبكة فتهاجر ويندمج مع الغشاء فينفرد الناقل ويتحرك ويصل للطرف البعد شبكي ويتفاعل مع البروتين المتخصص بالمستقبل ويرتبط بذلك الناقل العصبي مع مستقبله مما يؤدى لفتح بوابات الأيون مسببا للإثارة (Depolarization Excitation) أو تثبيطها (Hyper polarization = Inhibition) •

وهذا الاضطراب في الغشاء (والمصحوب بزيادة تفاديته وكذلك التغير الكهروكيميائى نتيجة الجهد الموجب في قوته ومداه على غشاء الليفة الغير مستقطب) يعد مؤثر جديد للمناطق المجاورة (Propagation) على طول غشاء ليفة المحور العصبي أو على طول غشاء الخلية العضلية فيتكرر ما حدث في صورة موجات كهربية متعاقبة تلقائية بطول غشاء الليفة أو ما يسمى بالسيال أو الإيعاز العصبي (Impulses) لانعكاس الاستقطاب حتى تصل للتفرعات الطرفية (Terminal borsation) بنهاية محور الخلية والمنتفخ بشكل بصيلة (Bulbous) والقريب من الزوائد الشجرية لخلية أخرى مجاورة وهذا التقارب يؤدى عمل وظيفي لخليتين عصبيتين متجاورتين تتقارب أغشية تفرعاتها فيتكون بينهما شق تشابكي •

وتحتوى النهاية البصيلية على حويصلات شبكية (Synaptic vesicles) تحتوى على الناقل الكيميائي الوسيط العصبي (Nneuro Chemical Transmitter) مخزن بها وعند مرور السيال العصبي من التفرعات الطرفية بنهاية المحور لينتقل للتفرعات الشجيرية للخلية الأخرى ليبث فيها السيال العصبي المنتقل في أتجاه واحد فيحدث جهد فعلى أخر ينتقل للخلية العصبية المجاورة أو تحدث الاستجابة إذا ما كان انتقاله ليتحد مع المستقبل الخاص به بأعضاء مختلفة للقيام بعمل معين •

وبعد مرور السيال يبدأ الغشاء في العودة لحالته الطبيعية بحدوث أعادة توازن مرة أخرى فيضخ محور الليفة أيونات الصوديوم مرة أخرى لخارج الغشاء ليحافظ على تركيز الصوديوم منخفض داخل الغشاء ومرتفع خارج الغشاء فينخفض الجهد ويعطى مرة أخرى مظهر الانخفاض حتى وصول الجهد لمستوى الراحة ثم ينخفض مرة أخرى قليلاً لانخفاض نفاذية الصوديوم العالية ويعرف بالمظهر الموجب (Positive phase) ثم يرتفع قليلاً وتعرف

بالجهد السالب بعد الموجب (Negative After Potential : NAP) و الـذى يسـتمر لفترة ثم يعود لحالته الطبيعية بالنهاية وتظهر حالة عدم الأسـتقطاب نتيجـة إختلاف قوة ونوع الشحنة الكهربية الكامنة خارج وداخـل المحـور نتيجـة التبادل الأيونى بصورة منحيات (Peaks) فكلما زادت قوة المنبه زادت فـترة عدم الأستقطاب و كلما زادت تتابع فقد الأستقطاب كلما زاد أرتفاع المنحنى (لإرتفاع تركيز الصوديوم داخل غشاء الليفة عن خارجـها) وينتقـل التيـار للمنطقة المجاورة مما يؤدى لتوليد تيار منحدر فى تركـيزه (Conc. Gradient) والمسمى بالجهد الفعلى أو الموجب أو جهد العمل و بأرتفاعه تدريجيا يـزداد دخول أيونات الصوديوم الموجبة عبر الغشاء لداخل الليفة فتصبـح موجبـة بينما تبدأ أيونات البوتاسيوم فى الخروج فيحدث عدم الأستقطاب وهكذا ٠



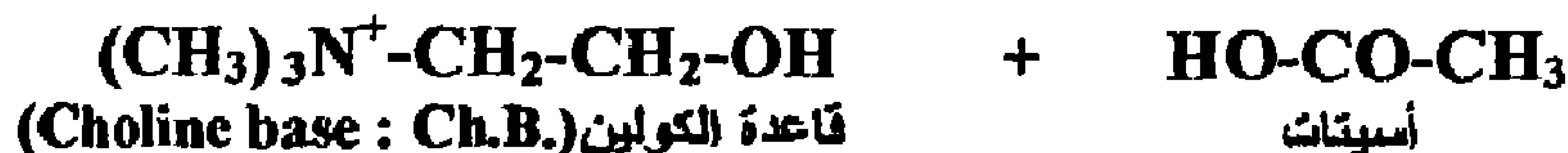
شكل رقم (٩-٣) : التغيرات في فرق الجهد بغشاء ليفة عصبية أثناء مرور السيال بالعصب ٠

ونقط الإلتقاء التشابكي بالثدييات تستخدم النورأدرينالين أو النورابينفرين لنقـــل السيال كناقلات كيميائية وسيطة لـــذا تســـمى بمواقـــع النقـــل الأدرينـــالينى (Adrenalergic) ، بينما مثيلها فى الحشرات تستخدم الأســـيتيل كوليـــن لنقـــل السيال العصبى وتسمى بمواقع النقل الكولينى (Cholinergic) حيث يقوم النـــاقل بتبيه الجانب البعيد (post synaptic) وبعد أداء وظيفته فى النقل مباشرة يتـــم التخلص منه بتحليله مائيا وبملامسة أنزيم الأسيتيل كولين أســـتيريز (Alcetyl Cholinesterase) الموجود بالجانب القريب (Pre -synaptic site) .

وكما سبق فأن التغير الحادث فى النفاذية الأختيارية تكون بدورها نتيجـة تنشيط الأنزيم حيث يلعب التركيز العالى من إنزيم ATP- ase دوره الفعـــال بالأنسجة العصبية لحفظ مستوى تركيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم داخـــل الخلايا بالأنسجة المتعادلة و الذى يتغير بـــإنعدام القطبيـــة أو لأن الأســـيتيل كولين يلعب هو الأخر دوره ويشترك فى سلسة أحداث مؤدية لتغيرات تحـدث فى نفاذية الغشاء حيث أنه بأستثناء طور الراحة يكون الأستيل كولين مخـــزن (ممسوك) بالحويصلات ولكن عن التعرض لمؤثر خارجى ينفرد وينطلق فقط عند الأثارة ويؤثر على المستقبل البروتينى لإنزيم الكولين فيحـــدث أنســـياب لأيونات الكالسيوم (Ca) و التى تتفاعل مع الفوسفو جليســـريدات بالغشـــاء المغلف للمحور مسببة إرتفاع فى نفاذية الصوديوم والبوتاسيوم فيسبب حركـــة تيار جديد يؤثر على نقط الألتقاء المجاورة حيث ينطلق الأستيل كوليـــن مـــن الجهاز العصبى المركزى ومناطق الأتصال العصبى العضلى والعقد العصبية وجميع الألياف البعد عقدية (Post ganglionic) بالجـــهاز البـــارا ســـمبثاوى وبعض السمبثاوى وبالعودة لطور الراحة يكون التحلل المائى لإنزيم الكوليـــن أستيريز مكونا قاعدة الكولين والأستيات :



(A cetyl Choline : A.Ch.) أسيتيل كولين



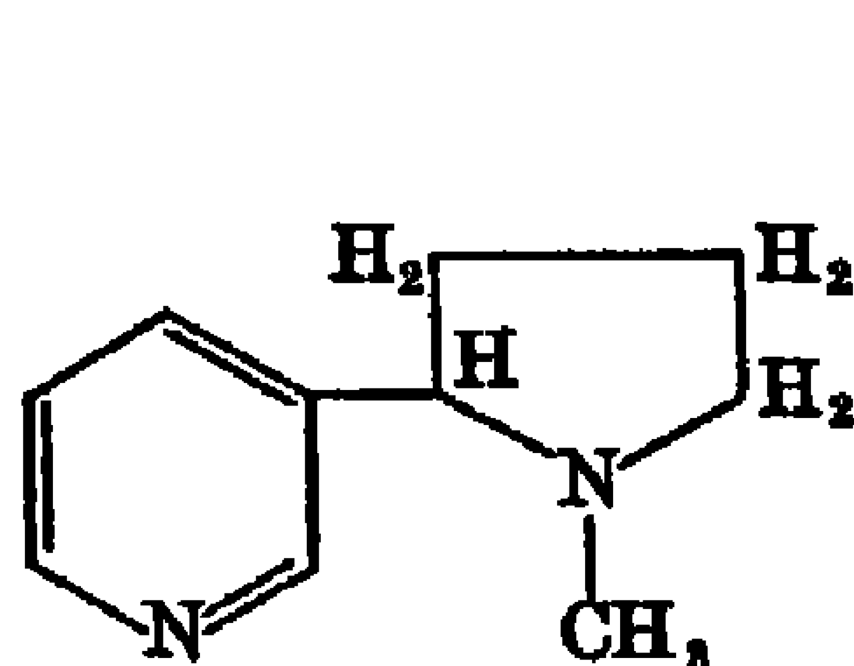
وبعوده الغشاء لحالته الاصليه (مستوى تركيزى الصوديوم والبوتاسيوم) كذلك يعاد تخليق الأسيتيل كولين من خلال عمليه أستله (Acetylation) لقاعدة الكولين وفى وجود المرافق الإنزيمى كوإنزيم (أ) وبملامسة أنزيم أسيتيل كولين ترانسفريز (Actyl choline transferase) ويخزن بصورة غير نشطة ويؤكد ذلك وجود الإنزيم بمحاور الخلايا العصبية بصرف النظر عن نوعيه الوسيط الكيميائى الناقل . وعليه فعمليه نقل السيال (التوصيل : الإيعاز) العصبى تكون بطريقتين تبعا للمكان المنقول فيه :

أ- نقل محورى كهربى (Axonic transmission) :

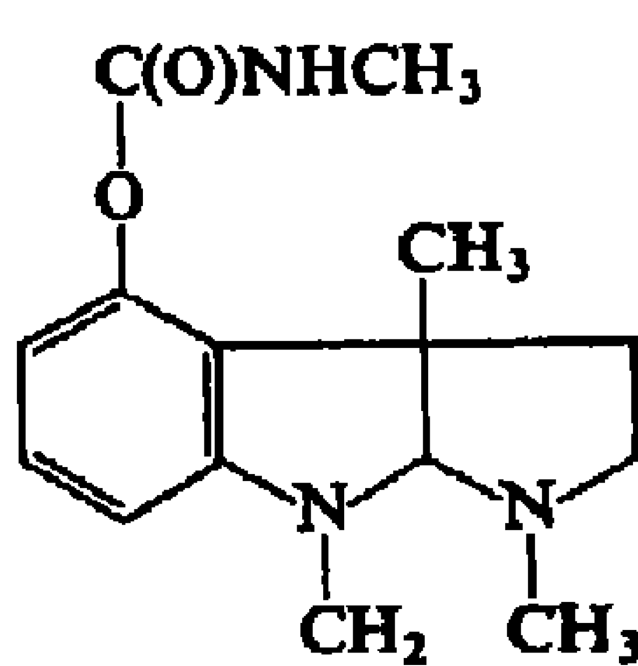
حيث ينتقل السيال عن طريق المحاور العصبية لنقط الالتقاء الشبكى مع خليه عصبيه أو وصله حسيه عصبيه أخرى أو عضله أو غده .

ب- نقل شبكى: كيميائى (Synaptic transmission) :

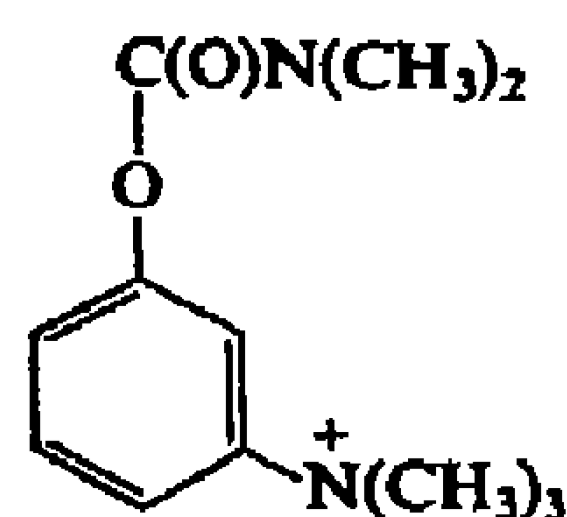
حيث ينتقل السيال عن طريق الشبك العصبيه بين خليتين عصبيتين بناقلات كيميائية كالاسيتيل كولين والنورأدرينالين والتى تعمل على تنظيم وتعظيم التأثير بالأعصاب أو الألياف المجاورة والشكل التالى رقم (٩-٤) يوضح أنظمة النقل الرئيسية للجهاز السمبثاوى والبارا سمبثاوى الطرفى الحركى، شكل رقم (٩-٥) .



Nicotine (β-form)



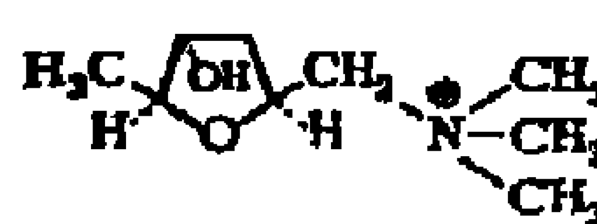
Eserine (physostigmine)



Prostigmine (neostigmine)



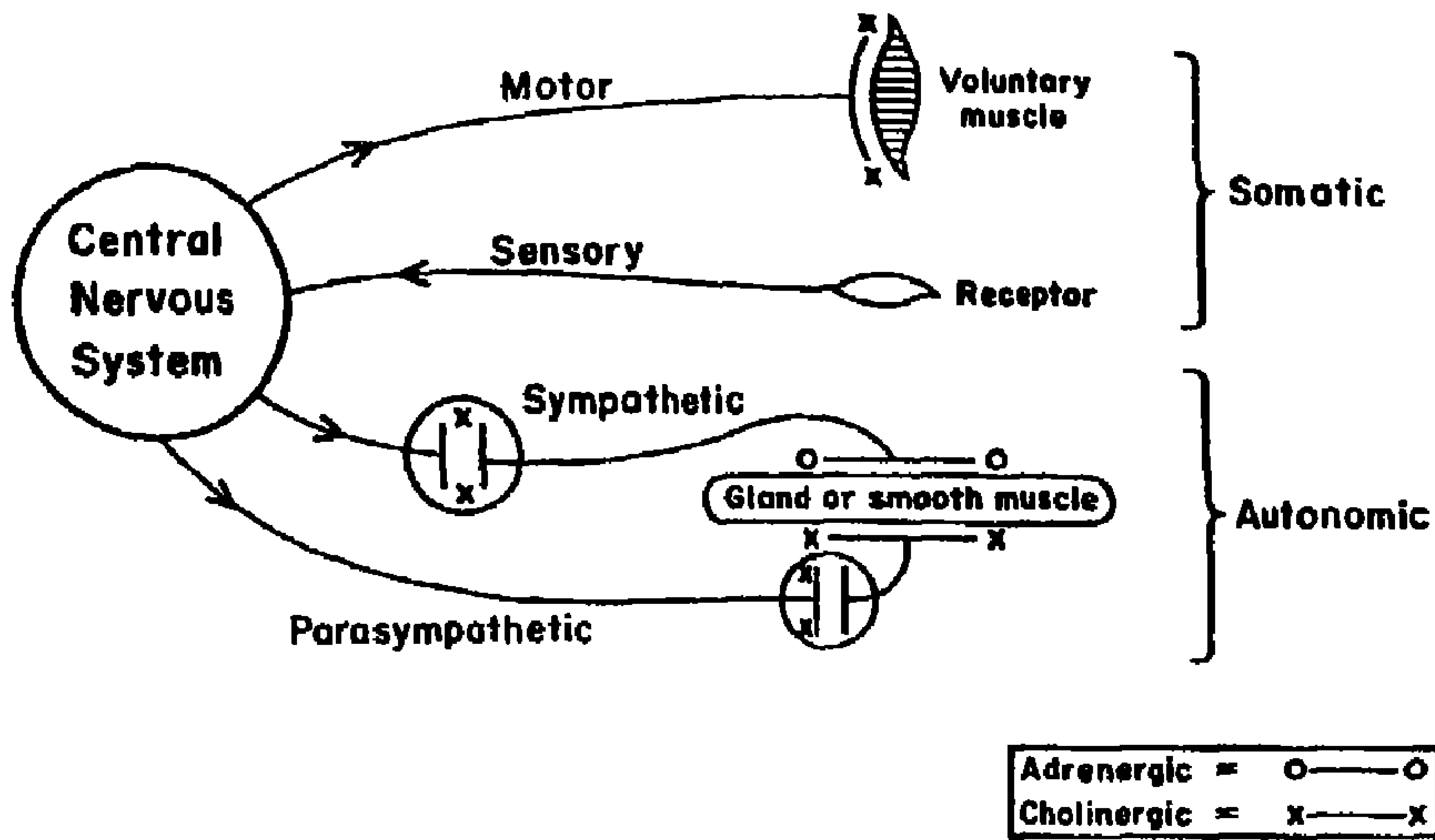
Acetylcholine



L(+)-Muscarine

شكل رقم (٩-٤) : التركيب البنائى للمضادات الكولونية : الكولين إيرجيك

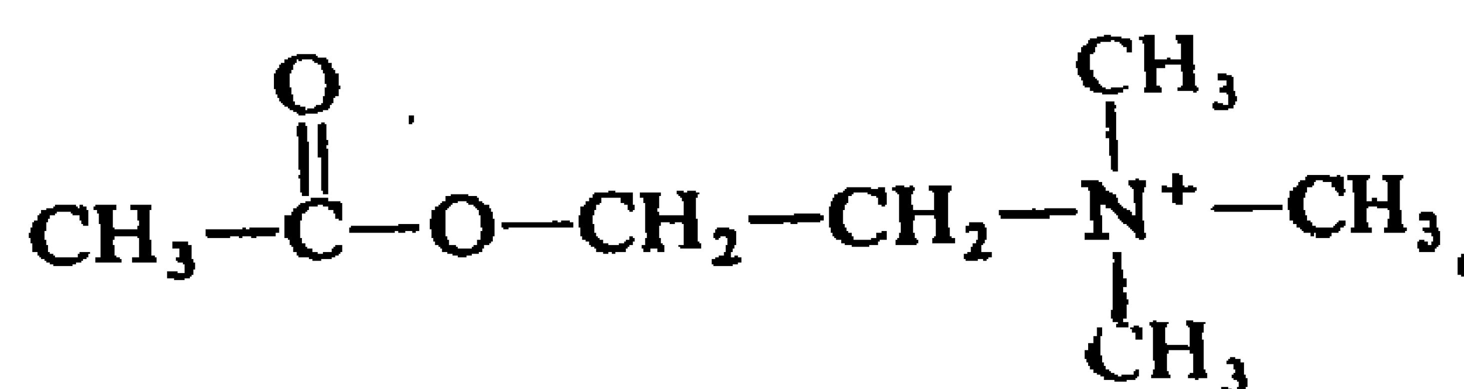
والتفاعل بين الناقل العصبي والمستقبل على غشـــاء الطــرف الشـــبكى البعيد (Post- synaptic membrane) يمكن وان يثبط بالمضـــادات (Antagonsts) والمضادات المتخصصة منها تكون قادرة وبوضوح علـــى التداخــل معـــها فبعض منها لها بعض درجات المتخصص مثل مستقبلات الاســيتيل كوليـــن البعد سمبثاوية (Post- sympathetical) الخاصة بالألياف البعد عقديــة (Post - ganglic) للجهاز البارسمبثاوى .



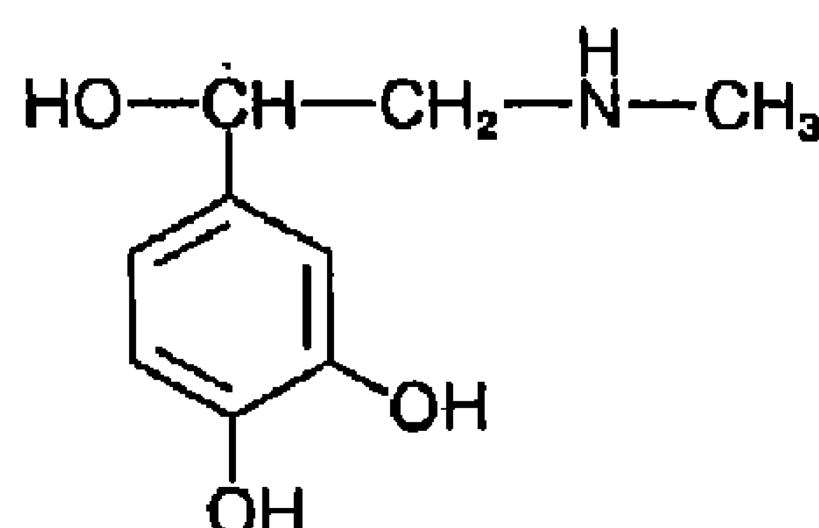
شكل رقم (٩-٥) : المواقع الكولونية و الأدرينالية

وطالما أن تأثيرات المسكرينيك تشبه أو تماثل مثيلتها والمنبـــه للجـــهاز العصبى الباراسمبثاوى فأن هذا النوع من مستقبلات الأســـيتيل كوليـــن فـــى الشبك الطرفية الباراسمبثاوية و المسماه بالمســـتقبلات المســـكرينية ويســـمى التأثير التنبيهى لهذه المستقبلات بالتـــاثير المســـكرينى (Muscarinic effect) وبالمثل فالتأثيرات المحثة و المنبه لمستقبلات الأسيتيل كولين فى الاتصـــالات العصبية العضلية تشير الى التأثير النيكوتيني (Nicotinic effect) والمســـتقبلات تسمى بالمستقبلات النيكوتينية •

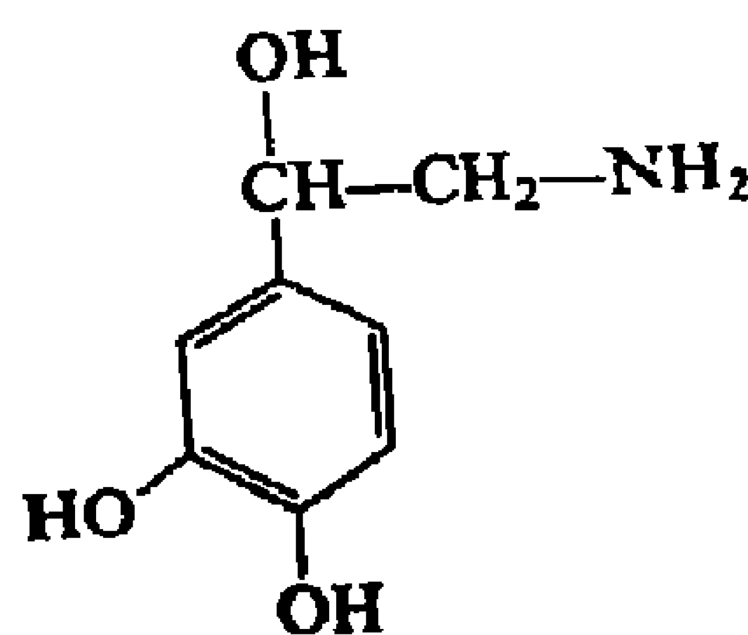
والعقد الباراسمبثاوية و السمبثاوية تظهر وكأنها محتويه على كـــل مـــن المستقبلات المسكرنية و النيكوتينية .
والمستقبلات تكون موجودة فى الشبك بين الألياف القبل والبعـــد عقديـــة فالمستقبلات المسكرنية تتبه الطرف البعد شـــبكى (Post- synaptically) فـــى الخلايا العصبية المحتوية على مركب الدوباين و التى تمثل نمـــوذج للنـــاقل العصبى العقدى •
وهناك أيضا مستقبلات تتمركز فى الطرف قبل شـــبكى(Pre synaptically) وتتأثر بإنفراد النواقل العصبية ، فالمستقبلات المختلفة قبـــل وبعـــد الشـــبك تتفاعل بثبات مع الأسيتيل كولين والنورإبينفرين على القلب ، شـــكل رقـــم (٩-٦) .



ACETYLCHOLINE

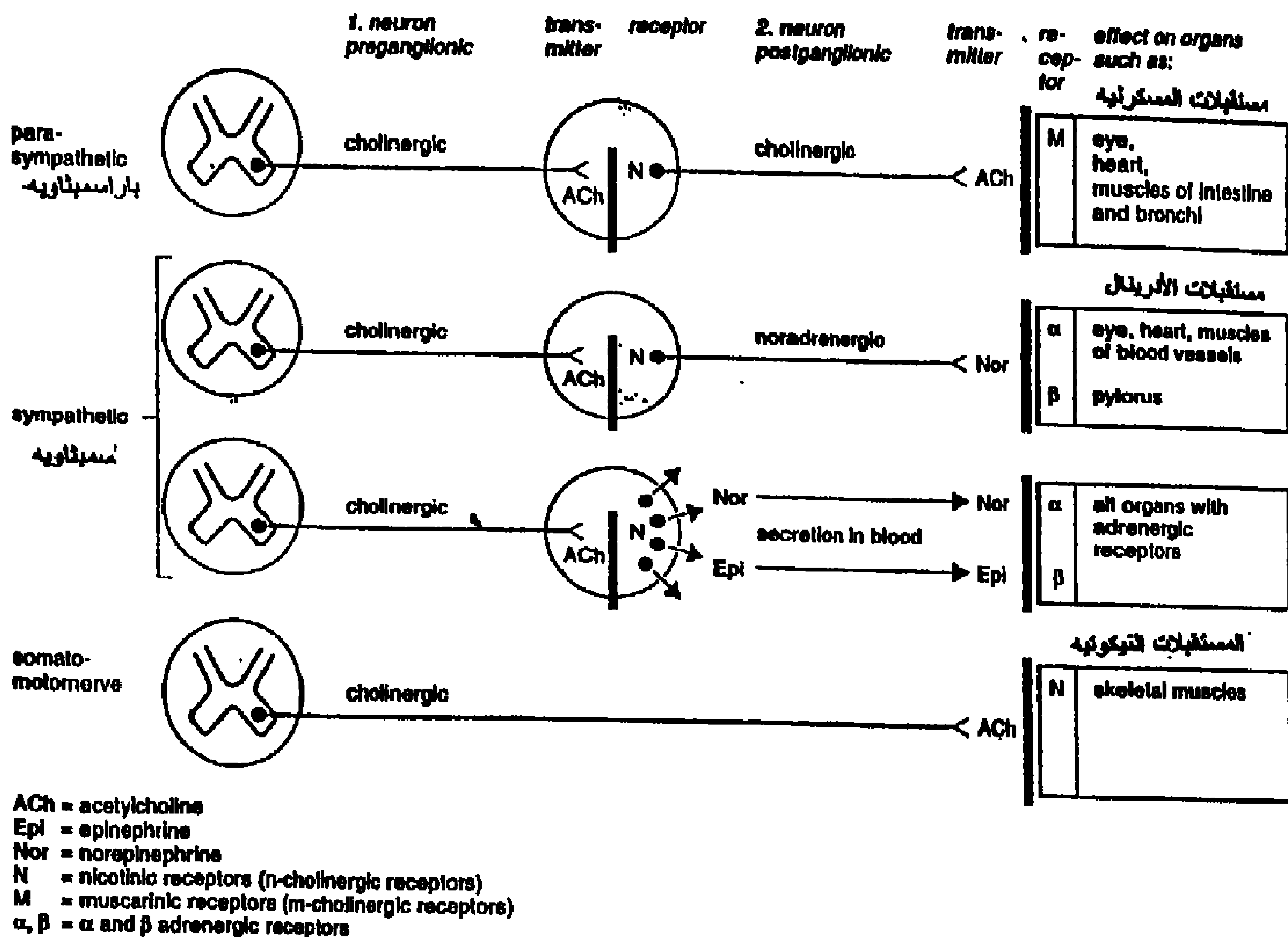


Epinephrine



Norepinephrine

وينفرد الأسيتيل كولين من العصب الوحشى (Vagus) وله تأثير كرونو تروبيك (Chronotropic effect) على القلب (يقلـــل معـــدل القلـــب) بتنشـــيط المستقبلات المسكرنية بعد العقد وبهذه الطريقة فان مضاد الاسيتيل كولين هى إينو تروبيك (Inotropic) والموجه لنشاط الكرونوتروبيك للنورإبيفرين فينفـــرد بالجهاز العصبى السمبثاوى • ويعمل النورإبينفرين خلال المستقبلات البعـــد شبكيه (B) والتداخل عند مستوى بعد الشبك يعزى لحقيقة تنشيط المســتقبلات المسكرنية و الكولونية البعد شبكيه (M) و التى تثبط التفاعل البيوكميـــائى و الذى يعقب تنبيه المستقبلات القلبية .

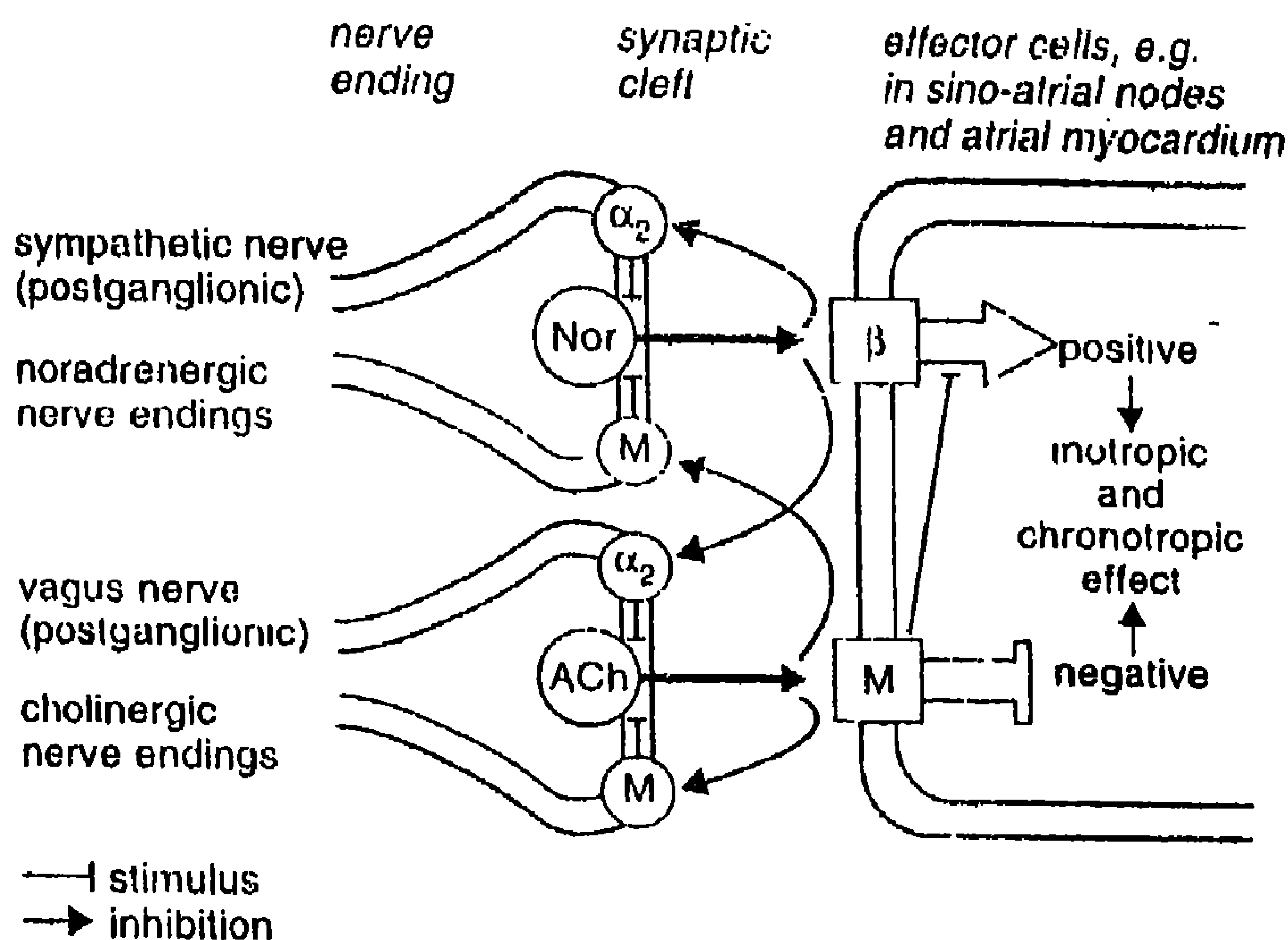


شكل رقم (٩-٦):مسارات العصب الكولونية والنورادرينالية للاجهزة العصبية اللاآرادية السمبثاوية والباراسمبثاوية والحركية:

- شبك الكولين إيرجيك بالعقد الباراسمبثاوية والسمبثاوية : يكون تأثير الأسيتيل كولين على المستقبلات النيكوتية وتضاد بموقفات العقد (**G. blockers**)
- شبك الكولين إيرجيك بنهايات العقد (**Post ganglionic**) بنهايات الأعصاب الباراسمبثاوية فان المستقبلات المسكرنية لها تأثير مثبط .
- شبك النورأدرينال إيرجيك بنهايات العقد (**Post ganglionic**) و بنهايات الأعصاب السمبثاوية فان مستقبلات الأدرينال إيرجيك تثبط (تضاد) كما أن هذه المستقبلات تثبط تأثير الإبينفرين والنورإبينفرن المنفرد من نخاع الأدرينال (**Adrenal medulla**)
- الأعصاب الحركية تكون كولين إيرجيك وتأثير الأستيل كولين يكون على المستقبلات النيكوتينية و التى يمكن أن تثبط العضلات المسترخية كالكورير (**Curare**) .

وتنشيط المستقبلات (M) السمبثاوية قبل الشبكية بالاسيتيل كولين يثبط إنفراد النورإبينفرين فى نهايات النورأدرينال إيرجيك كما يثبط الاسيتيل كولين انفراد نفسه (تغذيه رجعيه سالبه) كما بالشكل السابق .

وينفرد النورإبينفرين بواسطة تنشيط نهايات العصب النورأدرينال إيرجيك لمستقبلات بيتا- أدرينال إيرجيك على أنسجة القلب ولكن أيضا المستقبل الأدرينال القبل شبكي (a 2) على النورأدرينال إيرجيك و الكولين إيرجيك وربما هذا يثبط إنفراد النورإيبينفرين نفسه و الأسيتيل كولين .



<u>شكل رقم (٩-٧)</u>:التداخل البعد والقبل شبكى للأسيتيل كولين والنورإيبينفرين مع القلب

جدول رقم (٩-١) : بعض الجزئيات المدروسة كناقلات عصبية أو محورات عصبية (Neuro modulators)

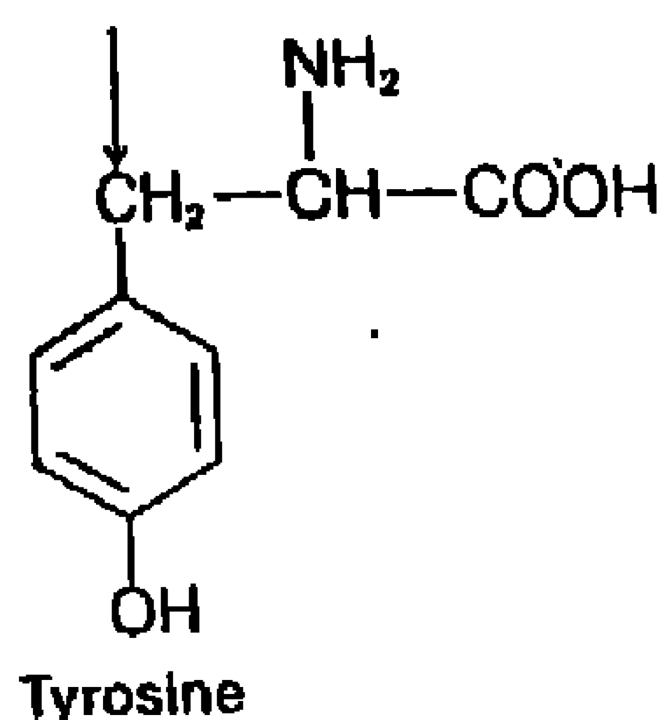
الأمينات	الببيدات والبروتينات .
كاتيكول أمينات:	شبيهه مستقبل الأفيون (Opiate)
دوبامين	بتيا – إندورفين (B- Endorphin)
نورإيبينفرين	إنكيفالين (Enkephalin)
إيبينفرين	فاسوبريسين (Vaso pressin
أمينات متنوعه:	أنجيو تنسين (Angiotensin)
سيروتونين	ثيروتروبين :المطلق للهرمون (Thyrotropin)
أسيتيل كولين	نيوروتنسين (Neuro tensin)
هيستامين	سوماتوستاتين (Somatostin)
أوكتوبامين	Luteinizing Hormone(Releasing: LHRH)
تيرامين	Corticotropin(ACTH)
بيتا- فينيل إيثيل أمين	كولى سيستوكين (Cholecystokinin)
كاموسين (camosin)	Vaso active intestinal polypeptide(VIP)
أحماض أمينيه:	أوكسوتوكنين (Oxotoxin)
جاما – أمينو بيوتريك	جاسترين (Gastrin)
سيستيك	جليوكاجون(Glyo cagon)
جليسن	برولاكتين(Prolactin)
أسبارتيك	إنسيولين (Insulin)
ثايورين	(Follicle stimulating Hormone (FSH)
جلوتاميك	
برولين	

أماكن الفعل البيوكيميائي المتخصص للتفاعلات العصبية

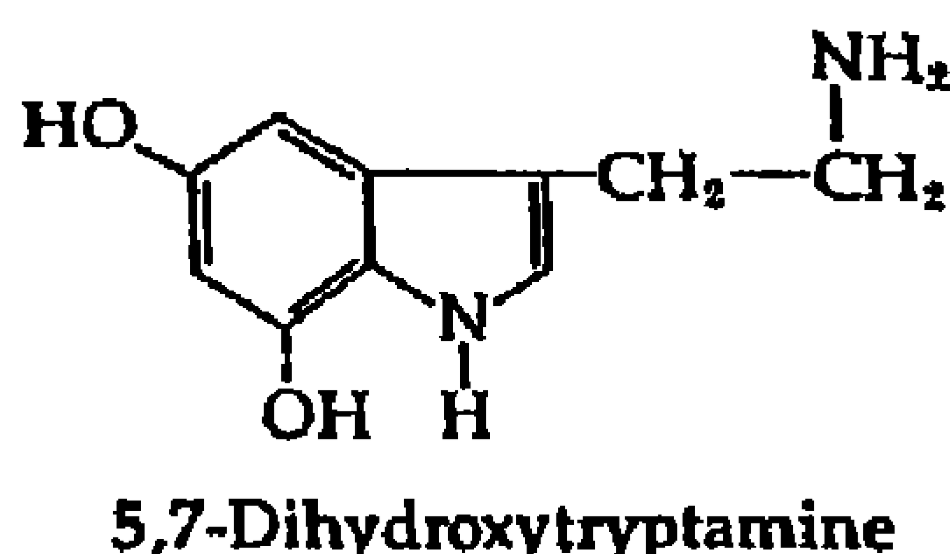
(Special Biochemical Sites Of Neurotrnsmiters Action)

بعض المواد الكيميائية تسبب تأثيرات مماثلة للناقلات بالمخ مثل :

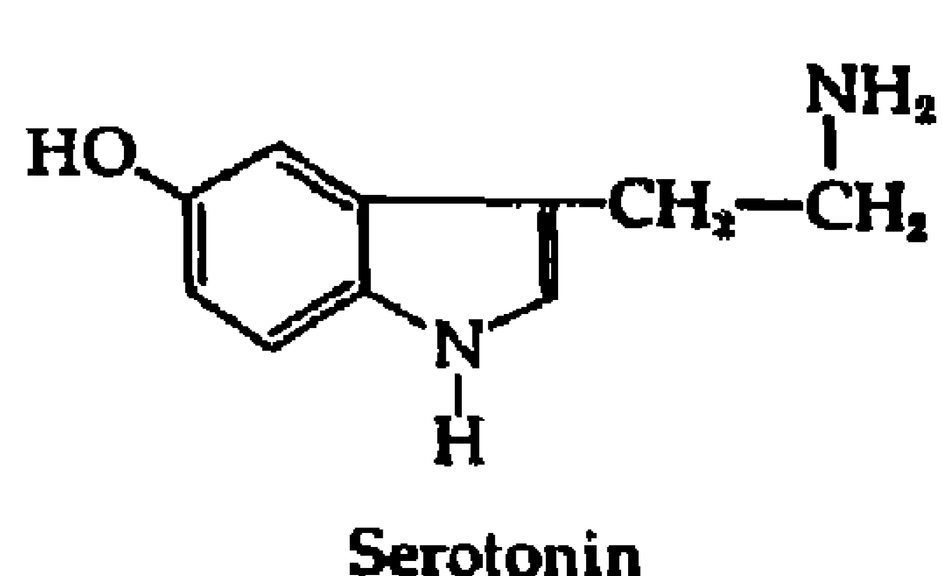
- هيدروكسي دوبامين : سـيروتونين (Serotonine) والمسـببة لخفـض تعاطى مماكنات السـيروتونين (٥،٦-داى هيدروكسـى تربتـامين) ، جدول رقم (٩-٢)
- α-ميثيل باراتيروسين : والمؤدى لإنخفاض الكاتيكول أمين بعد تثبيطه لإنزيم هيدروكسـيليز أو إنخفـاض السـيروتونين لتثبيـط الأنزيمـات الضرورية لتخليقه كأنزيم التربتوفان ديكاربوكسيليز (Tryptophan decarbo oxylas) بواسطة بارا كلورو فينيل الانين .



Tyrosine



5,7-Dihydroxytryptamine



Serotonin

ومثل هذه المواد يمكن أخذها بالطرف القبـل شـبكى وبآليـه غـير معروفه تخرب طرف العصب وقد يصل لباقى الخلية القبل شبكية ٠فى حيـن أن السيروتونين بالطرف البعد شبكى لا تتلـف بـأخذ مركـب هيدروكسـي دوبامين السام (مماكن السيروتونين) حيث ليس لها آليـه لأخـذه ٠ولـهذا فالمركبات المنفردة من السيروتونين تنخفض بشدة مسببه تغيرات فى السـلوك المعتمد على مسارات السيروتونين بالمخ ٠

كذلك جزئيات الألكـالويد الفطـرى السـام (Ergot) المؤثـرة علـى المستقبلات السيروتونية (S ertonergic) المستخدمة للسيروتونين فى النقل أو لإنخفاض الناقلات العصبية نتيجة آليات أخرى لتعاطى جرعات كبـيرة مـن مونو صوديوم جلوتامات أدى لاضطراب وظيفة الإندوكرين العادية .

وهذه النتائج لن تؤدى لنقص تنظيم وأخذ الغذاء الناجمة عن موت احـــدى مساحات الهيبوكامبيس ويبدو أن الخلايا قتلت لعدم إكتمال نمو العائق الدمـوى المخى بها فيسمح بمرور تركيزات عاليه من الأحماض الأمنيه لنفاذية الخلايا المستخدمة للجوتامات كناقل عصبى .

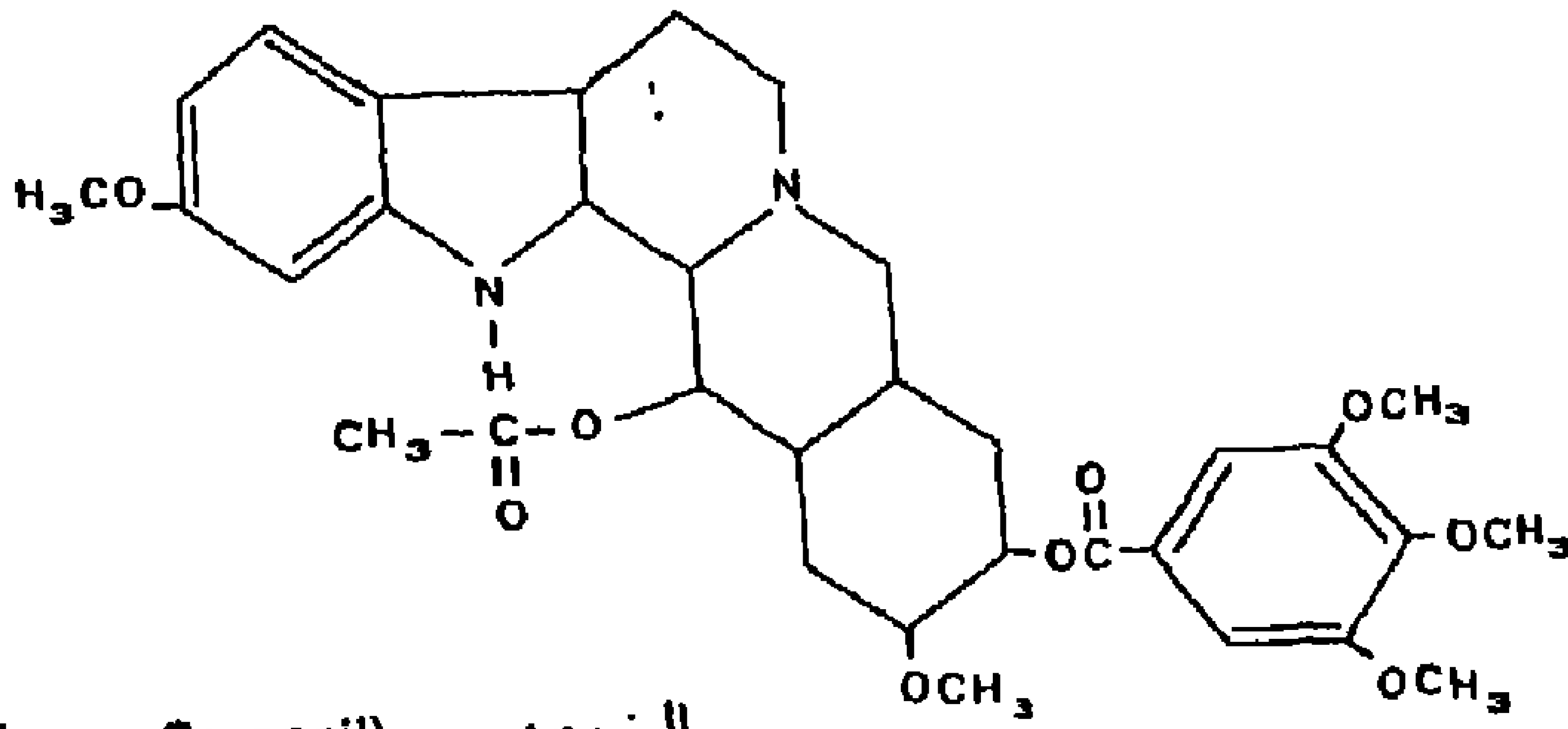
ويؤدى التغير فى مستوى الناقل العصبى لتغير العمليات البيوكيميائيـــة و الفسيولوجية المعتمدة عليه بنفس درجة التغير إن لم يكن أكثر فتركـيزه فـى مستقبله ذو وظيفة رئيسيه فى الهدم والتخليق و بالتالى فـأى مـادة تخفـض تخليقه أو تزيد من إنهيارة سيكون لها نفس الأثـــر فـى خفـض تركـيزه ، فالكالويد الريسيربين (Rescrpine) يخفض إنفراد الكاتيكول أمين من مخازنـــة وتكون النتيجة إنعكاس غير كامل وبآليه غير معروفه فتتلف وتعاق العمليـات المعتمدة عليه .

جدول رقم (٩-٢): العلاقة بين إعاقة أرتباط مركب المسكرون (Muscaron) بمستقبلات الأسيتيل كولين برؤوس الذباب المنزلى بتركيزين من مركب النيكوتين و مماكناته :

المركب	١٠$^{-٥}$ مول	١٠$^{-٤}$ مول	LD $_{50}$
نيكوتين (Nicotine)	٥٠	١٠٢	٥
آناباسين (Anabasine)	٢٥	٩٨	٤
٣- بيريدل ميثيل إمين (3- byridyl methyl imine)	٤٥	٩٢	١٦
٣- بيريدل ميثيل أمين (3-byridyl methyl amine)	٦١	٩٧	١١
ن، ن - داى إيثيل نيكوتيـــن أميـد (N,N-diethyl Nicotinamide)	٠	٠	>١٠٠
ن- (٣ بيريبل ميثيل) مورفيـن N - (3 pyridyl meythyl) morphine	٠	٠	>١٠٠

كذلك فألكالويد روالفيا (Rouwolfia) يخفض مخزن الكـــاتيكول أميـــن والنور إبينفرين و الدوبامين و إندول أمين سيروتونين بـــــالمراكز العصبيـــة المركزية الطرفية فتضطرب العمليات المعتمدة عليه .

كذلك يوقف العقار ميثيل باراتيروسين تخليق الكاتيكول أمين لتثبيطـــة إنزيم تيروسين هيدروكسيليز كما بالرسيربين .

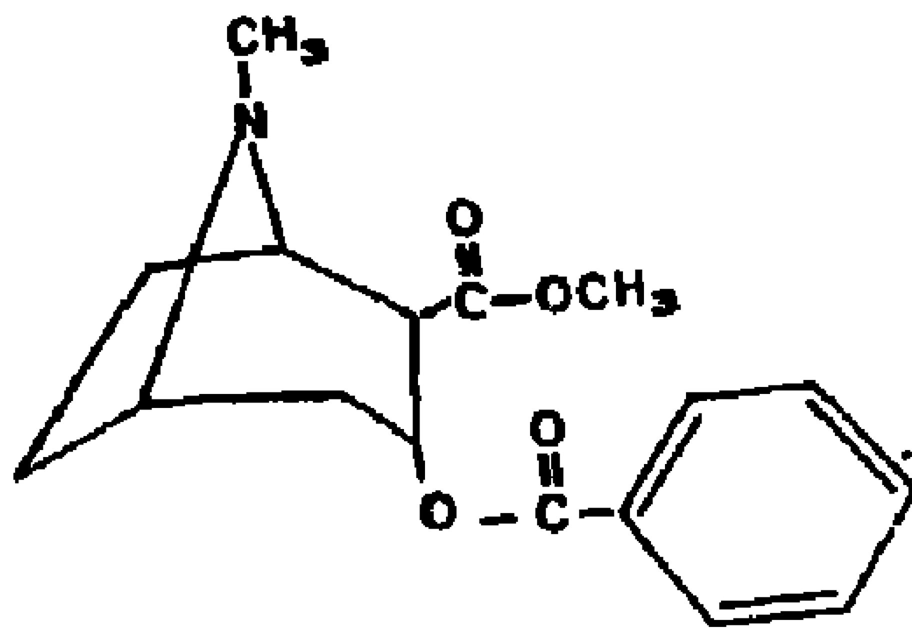


(Reserpine or Serpasil) الرزبرين

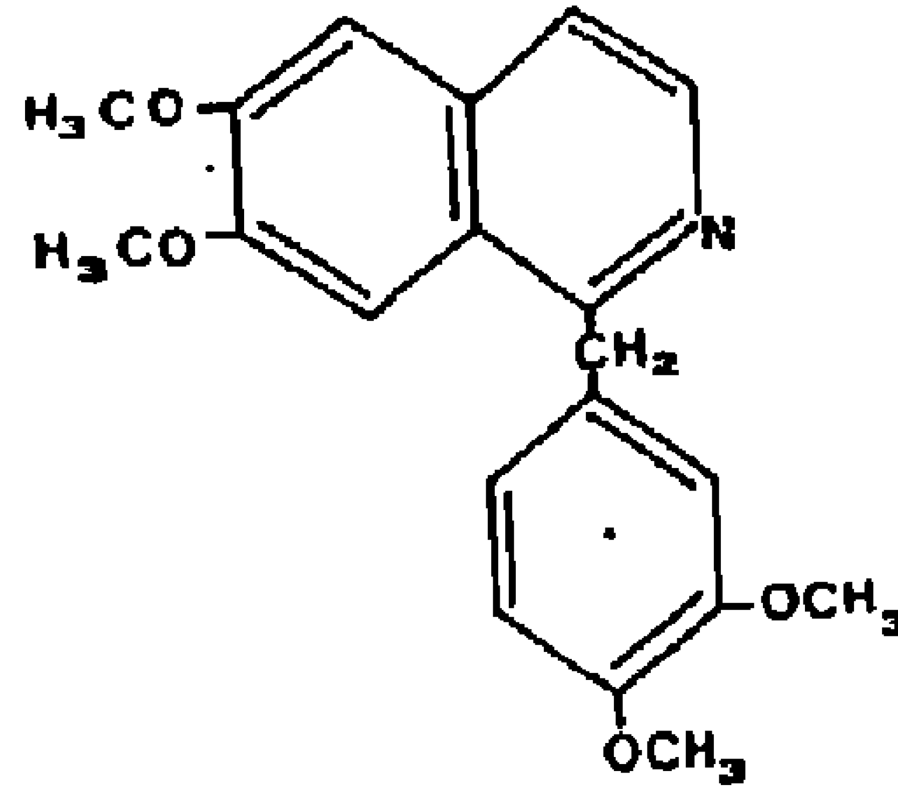
تفاعل المستقبل :

تعد خصائص المستقبل آداه جيده لدراسة آليته و التـــي يمكـــن وأن تؤثر بها السموم ولقد نـــال المســـتقبل الأفيونـــي (Opiate receptors) أغلـــب الدراسات والأبحاث لدراسة الفعل المركزى للأفيـــون ومشـــتقاته كالـــهروين والمورفين كمواد مسكنة مخدرة (Narcotics) ففعلها المسكن والمنشـــط (عـــدم الإحساس بالألم مع الإنتعاش وعدم الخـــوف (Euphoric)) وسـميتها الحـــادة لأرتباطها بدرجة عالية مع المستقبلات الخاصة بالتنفس فيقل معـــدل التنفـــس وهذه المستقبلات مؤثرات فســـيولوجية لنـــاقل عصبـــى يتضمـــن العمليـــة الفسيولوجية المعادية و المتأثرة بهذه المواد .

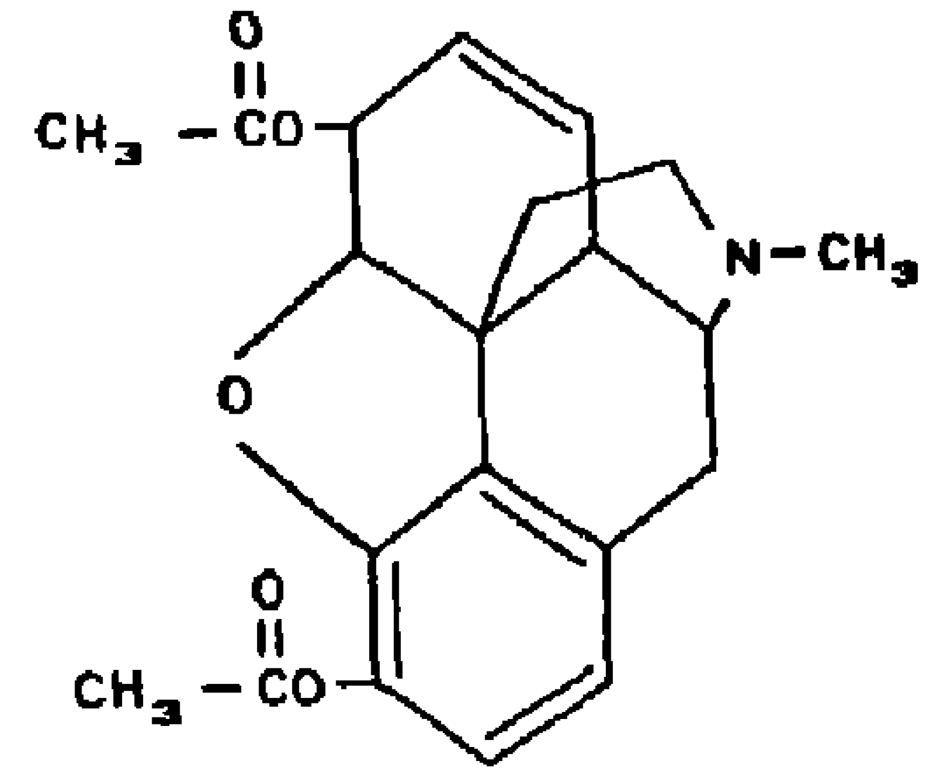
فالأفيون أو مضاده (Antagonsits) يرتبط بأجزاء فرعـــية بدرجـــة عالية بالمخ فالأفيون المنشط يحل فسيولوجيا محـــل (³ H-dibromo phenyl من مخ الفئران بينما المشابه الضوئى للأفيون الغير نشط (d- extrallorphan) · extrallorphan)



(Cocaine) الكوكايين



(Papaverine) البابافرين



(Heroine) الهروين

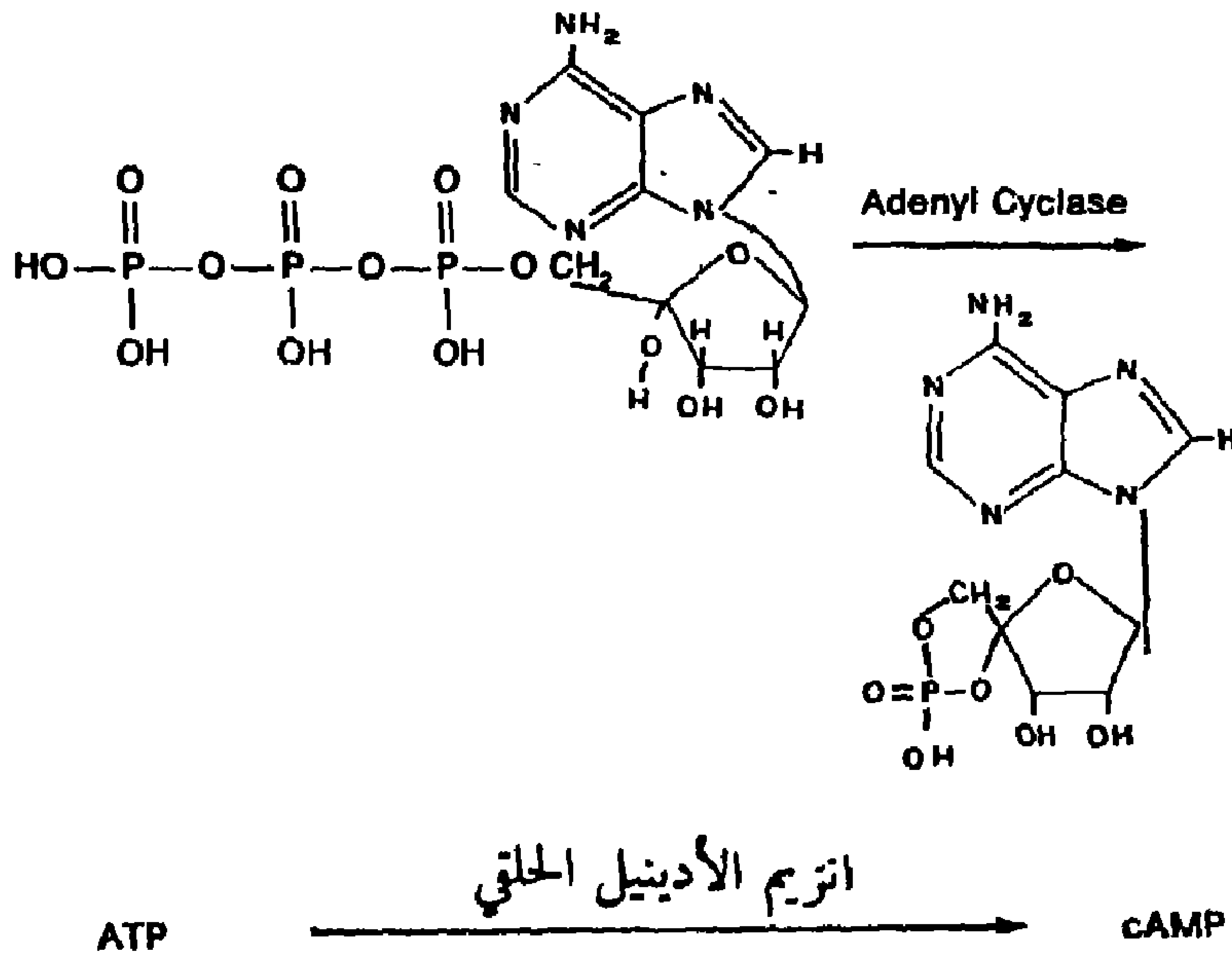
وبعزل مواد التفاعل الداخلية المنشأ لهذه المســـتقبلات (سلســـله مـــن الببتيدات : إندورفين (Endorphins) إنكيفالين (Enkephalins)) ويظهر أنها مـــن منشأ هرمونى كـــهرمونات أوليـــه (Prohormones) و التـــى ترتبـــط بقـــوة بالمستقبلات الأفيونية مسببه تغير فى شكل البروتين المفرز للاسيتيل كولين

فيقل إفرازة فلا تصل الأشارات إلى المخ أو تصل أشارات قليلـــة فـــلا يتـــم الإحساس (الشعور) بها أى تسبب فعل تخديرى حيث تتفاعل الجزيئات التى تمر من العائق الدموى المخى مع هذه المستقبلات بعدة طرق :

- تفاعل مماثل لمكان الفعل (Situ) للناقل فتسبب إنقباض متحكم فيه بما يماثل الفعل .
- يرتبط مع المستقبل بدون ما يسبب نشاط فإذا كان الإرتباط قوى و كافى لفترة فان النتيجة ستكون تغير مادى حقيقى فى الأتزان (Homeostatic) .

والآليات المعوضة غالبا ما تنشأ ببعض أنـــواع التغـيرات الثانويـــة .و أستمرار التعرض لمثل هذه المواد يؤدى للإدمان (Addiction) ومثلـــها مثـــل الكودايين والمورفين المستخلصة من نبـــات الحشـــخاش *Papver sommiferum* ويكون نتيجة التعرض المزمن لها (الأدمان) زيادة تركيز :

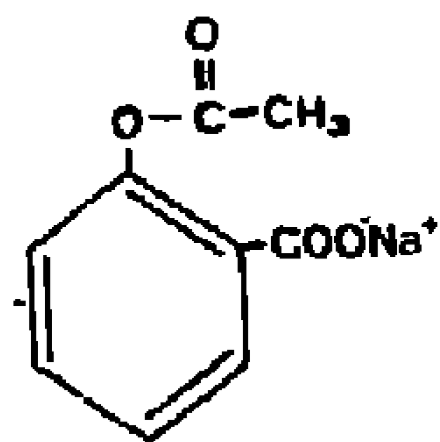
أ- أدينوسين مونوفوسفات الحلقى (c AMP) و الأنزيم المكـــون لها بالخلايا الحسيه حيث ينشط هذا الإنزيـــم (Adenyl cyclase) بتـــأثير البروستاجلاندينات (Prostaglanidines) حيث ترتبـــط المـــواد المخـــدرة بمراكز إستقبالها فتثبط الإنزيم الثانى فينخفـــض تركـــيز الأدينوســـين مونوفوسفات الحلقى :



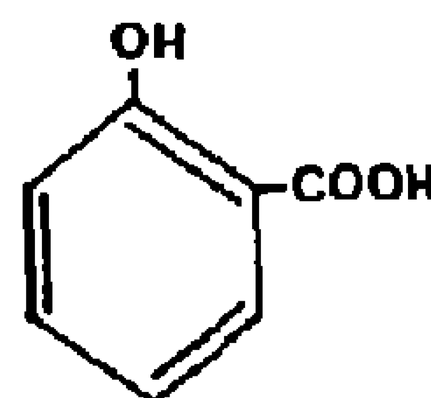
ولإبقاء الإنزيم فى مستواه الطبيعى فإن تأثير المخدر يكون بـــــإفراز المزيد من الإنزيم لرفع تركيز الأدينوسين مونوفوسفات الحلقى . وبانتـــــهاء مفعول المخدر (بتنافسه مع الأسيتيل كولين على مراكز الإستقبال التخديريـــة ويحل محلها بعد طردها) يكون قد تكون تركيزات كبيرة مـــن الأدينوســـين مونوفوسفات الحلقى عن المستوى الطبيعى .

فالبروستاجلاندينات تتدخل فى نقل السيالات داخـــل الخلايـــا ووقـــف العصارة المعدية وإنبساط الأوعية الدموية و الشـــعب التنفســـية والعضـــلات الملساء و تجلط الدم و زيادة أو خفض الحرارة .

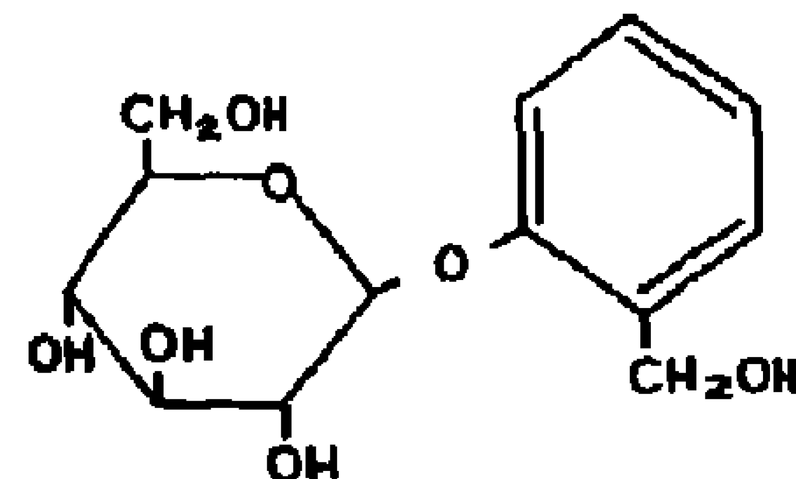
فى حين المواد المســـكنة غـــير المخـــدرة (Non narcotic analgesics) كالأسبيرين (حمض السلسيك) والمستخلص مـــن لحـــاء نبـــات الصفصـــاف (Willow bark) فى صـورة ساليسين (Salicine) أو الفيناســـتين (Phenacetine) و الأستيامينوفين (Acetaminophene) والمؤثرة على مراكز مستقبلات الألم بـــالمخ فتعوق وصول الأشارات الحسية إليه أو تحد من تكون شبيهات الـــهرمون (مثل البروستاجلاندينات) أو بالتأثير على تخليق أنزيمات خاصة.



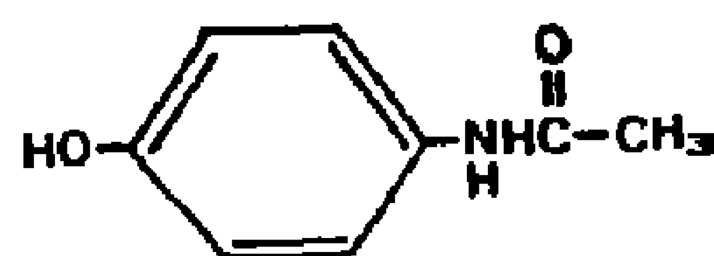
(Aspirine) اسبرين



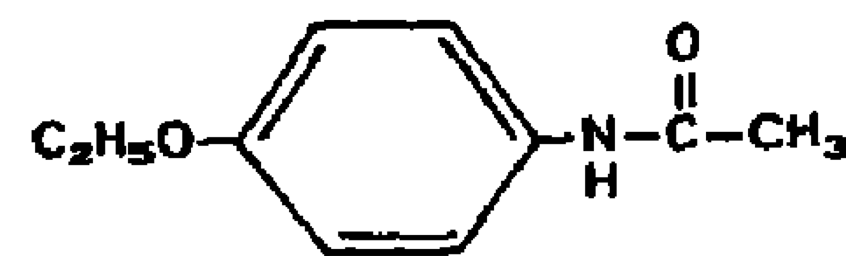
Salicylic acid



Salicine

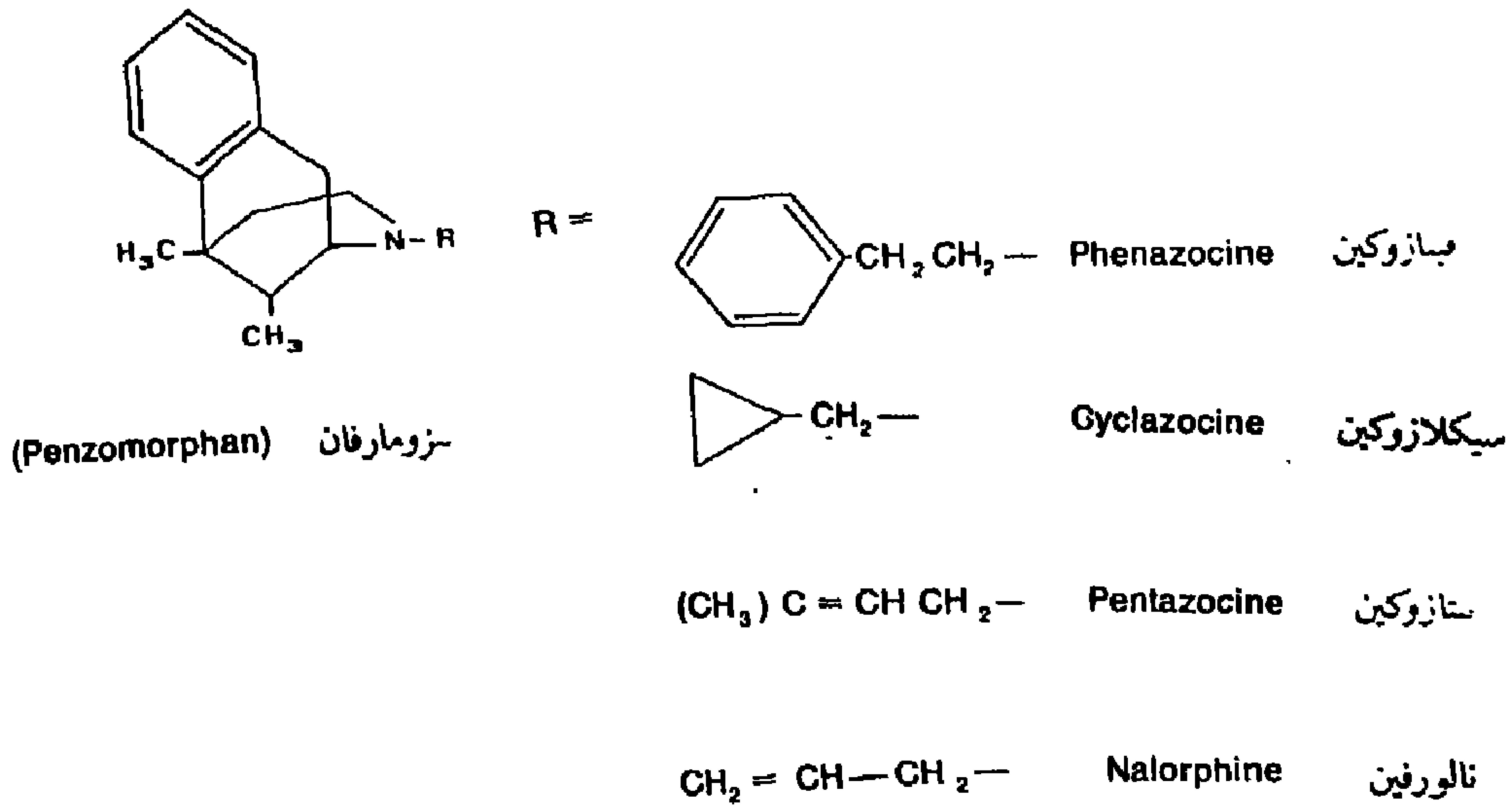


(Acetaminophene) اسيتامينوفين
P-hydroxy acetanilide



(phenacetine) فينامستين
p-ethoxy acetanilide

أما البنزو مورفانات (Benzo morphans) فتعمل كمضاد لفعل المخـــدر (Opiate antagonist) علاوة على كونها مسكن جيد للألم فتحـــد مـــن إفـــراز الأسيتيل كولين فيقل وصول السيالات العصبية للمخ وتؤدى لشـــلل ومـــوت لوقف النبض أو التنفس .



فى حين يتنافس الأسيتيل كولين على مستقبلاتة البروتينية بالطرف المقابل وهو ما يحدث أثناء التخدير أو حالات التسمم بالنيكوتين و الأتروبين و الكوريير .

أو أنها تؤثر بالتثبيط على أنزيم الأسيتيل كولين استيريز فيتراكم بدوره الأسيتيل كولين مؤديا لعدم إنتظام ضربات القلب مع التشنج والموت وهو ما يحدث مع غازات الأعصاب والسموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية .

و بإرتباط الناقل العصبى مع التنشيط التعاقبى لأنزيم أدينلات سيكليز تزداد كما سبق كميات أدينوسين مونوفوسفات الحلقى (c AMP) تتدريجيا (لتحلل جزئيات أدينوسين تراى فوسفات (ATP)) ومن هنا يمكن وأن تعمل دورها المباشر فى النقل للنبضة حيث أن التغيرات فى مستواها مرتبط مؤقتا فسيولوجيتها علاوة على أن لهذه الأنزيمات نشاط فى نقل أيون الفسفرة البروتونية .

كذلك فعندما تتداخل السموم مع مستويات النيوكيلوتيدات الحلقية المقابلة للتخليق أو الهدم الإنزيمى السابق تؤدى لتغير فى وظيفة الجهاز العصبى

كالتعرض المزمن للألكالويدات : ميثيل الزانثين والكافين و الثيوفيللين بالقهوة وتأثيرها على وظيفة النيوكليوتيدات الحلقية فتثبط إنزيم فوسفو داى استيريز (Phospho diesterse) الهادم للأدينوسين مونو فوسفات الحلقى (c AMP) إلى أدينوسين مونو فوسفات (AMP) أو الهادم للجوانيدين مونو فوسفات الحلقى (c GMP) إلى (s GMP) فتشوه قشرة نيفام (Lesch nypham) كما يحدث أثناء تطور الفئران بآليه تتضمن النيوكليوتيدات الحلقية ومستقبلات الأدينوسين بالمخ .

ويعتمد توليد ودمج الأشارات الكهربية بالجهاز العصبى على إختلاف وتوزيع الأنواع الأيونية : توازن الأيون (Ion balance) وتدفقه بالأسطح الداخلية للأغشية (Interfaces) وهو ما يتأثر بالعديد من الحالات البيوكميائية مثل :

أ- النقل النشط للأيونات :

خاصة الصوديوم والبوتاسيوم و التى تؤدى لتطوير و نمو الجهد الكهربى فبمرور هذه الأيونات عبر الغشاء الخلوى للخلية العصبية يكون مصاحب لها إنزيم Na^+ / K- ATP-ase الدافع للصوديوم للداخل والبوتاسيوم للخارج فتوقف نشاطها يؤدى لنقص بوظيفة عصب الخلية بطريقتين :

- فالإنزيم يعتمد على الإمداد المستمر للأدينوسين تراى فوسفات وعليه فالمواد الكيماوية التى تنشط الأكسدة الفوسفورية تنشط مضخة الأيون بطريقة غير مباشرة .
- كذلك فإنتقال الأيون يمكن تثبيطة بمواد تؤثر على الإنزيم مثل جليكوزيد أو أوفالين (Ovaline) أو الرصاص

ويمكن تنظيم نشاط الأنزيم بمستويات من الكالسيوم أو الكالسيوم المنظم بالبروتين و الذى يعمل كمنشط للإنزيم فارتباط البروتين المنظم (Co-bonding regulatory protein) يتضمن تحكم أنزيم أدينيلن سيكليز وأنزيم النيوكليوتيد فوسفوداى أستيريز الحلقى (c-Nucleotide phosphodiesterase)

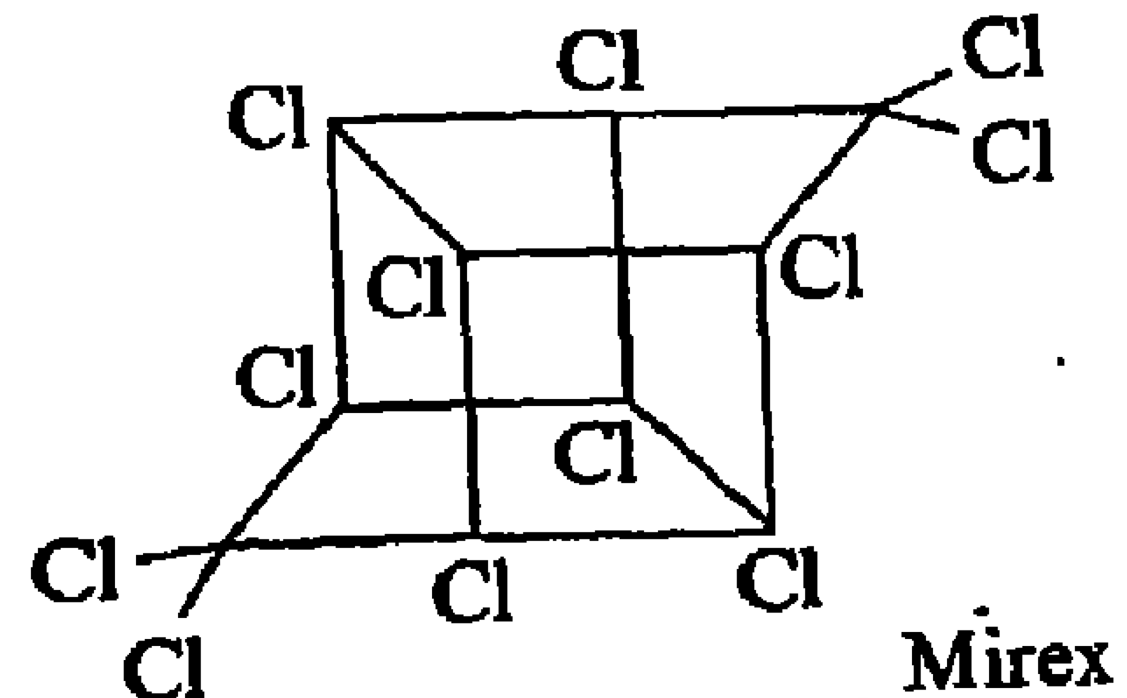
ب- النفاذية الإختياريه للغشاء :

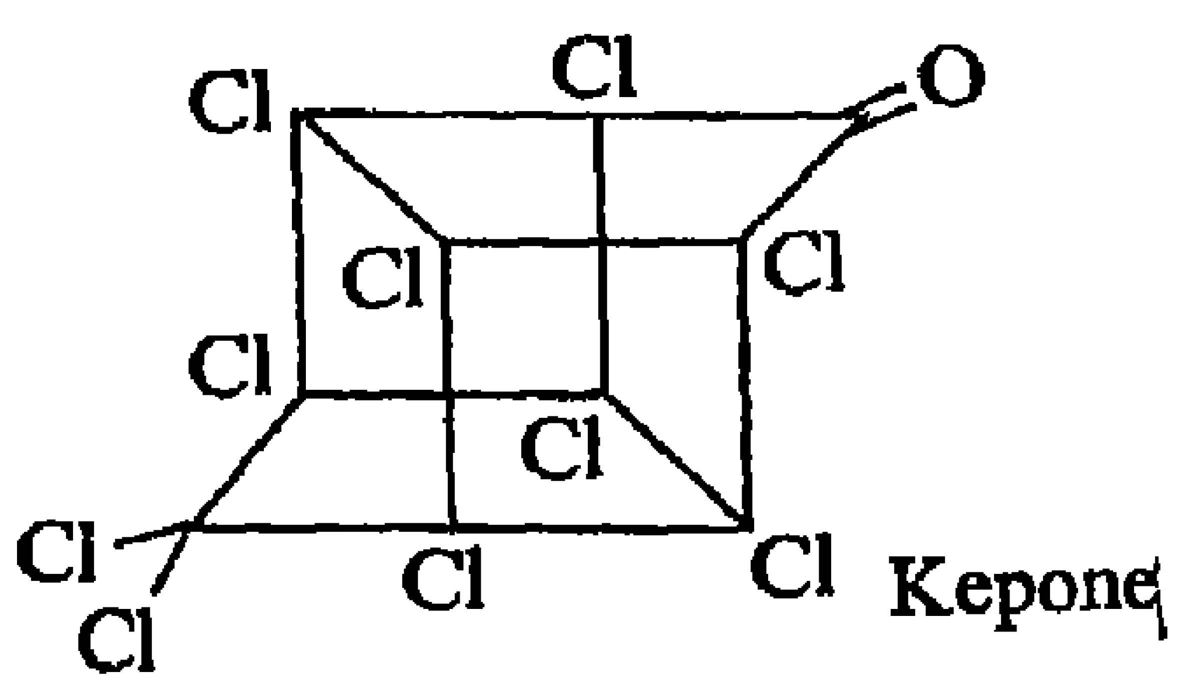
وتؤدى جزئيات السم المعزول من بيض السمك وكبدة المسمى تترادوتوكسين (Tetradotoxin) إلى وقف زيارة التوصيل لقناة الصوديوم لتولد

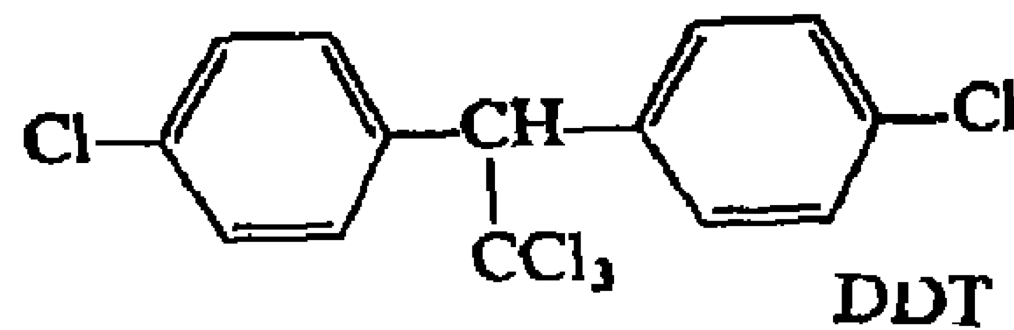
جهد الفعل والمضاد لمجموعه الكلويدات الثبات (Grayans) و التـــي تسـبب زيارة إزاحة نفاذية الصوديوم •

و الإحتياجات الكبيرة و الثابتة من الطاقة للجهاز العصبى تجعلـه شـديد الحساسية للعوامل المؤدية للإضطـراب التمثيلـي الوسـطى (Intermediary metabolism) مثل المواد المؤدية لإضطراب القشرة التأكسدية أو أنظمة تمثلية يمكنها وأن تخرب الخلية بتأثير متتابع على خلايا أخـرى تتصـل بالخليـة المخزية (كالمعادن الثقيلة) .

و هناك عامل آخر هام وهو دمج الأغشية بمحاور الخلايا العصبيـة ذات الغمد الميلينى المحيط بها فيتكون من طبقات متمركزة كغشاء سطحى للخلايـا المتخصصة (أوليجو دندروسيت) فالغشاء ما هو إلا عائق لهجوم جزئيـات السموم الهيدروكربونية الكلوروتية العضوية مثل ددت (DDT) و المـيركس (Mirex) و المذيبات كالهكسان و التى تخرب الأعصاب السمبثاوية و البـارا سمبثاوية وبدرجة كافية فى التنفس الطرفى (Terminal respiration) أو وظيفـة الأوعية القلبية مسببه موت المخ بطريقه غير مباشرة .







وتؤدى الأفعال الأوليه للسموم العصبية (Neuro toxicants) لخفض النـاقلات المتخصصة و التى تعد كأداة لإختبار استجابته فـهذه المركبـات مماكنـات للكاتيكول أمين و الذى يمكنه التفاعل مع هذه الأماكن عند النور إبينفريـن أو الدوبامين الموجودة و آليه فعلها على أنظمة الأخذ الشبكية ، فمجـرد أخـذه بالطرف القريب يسبب تخريب نهاية العصب بآلية أكسدة تتضمن شقوق حـرة أو أنيون أكسيدى ، فتعاطى الفئران لكميات صغـيرة مـن ٦ –هيدروكسـى

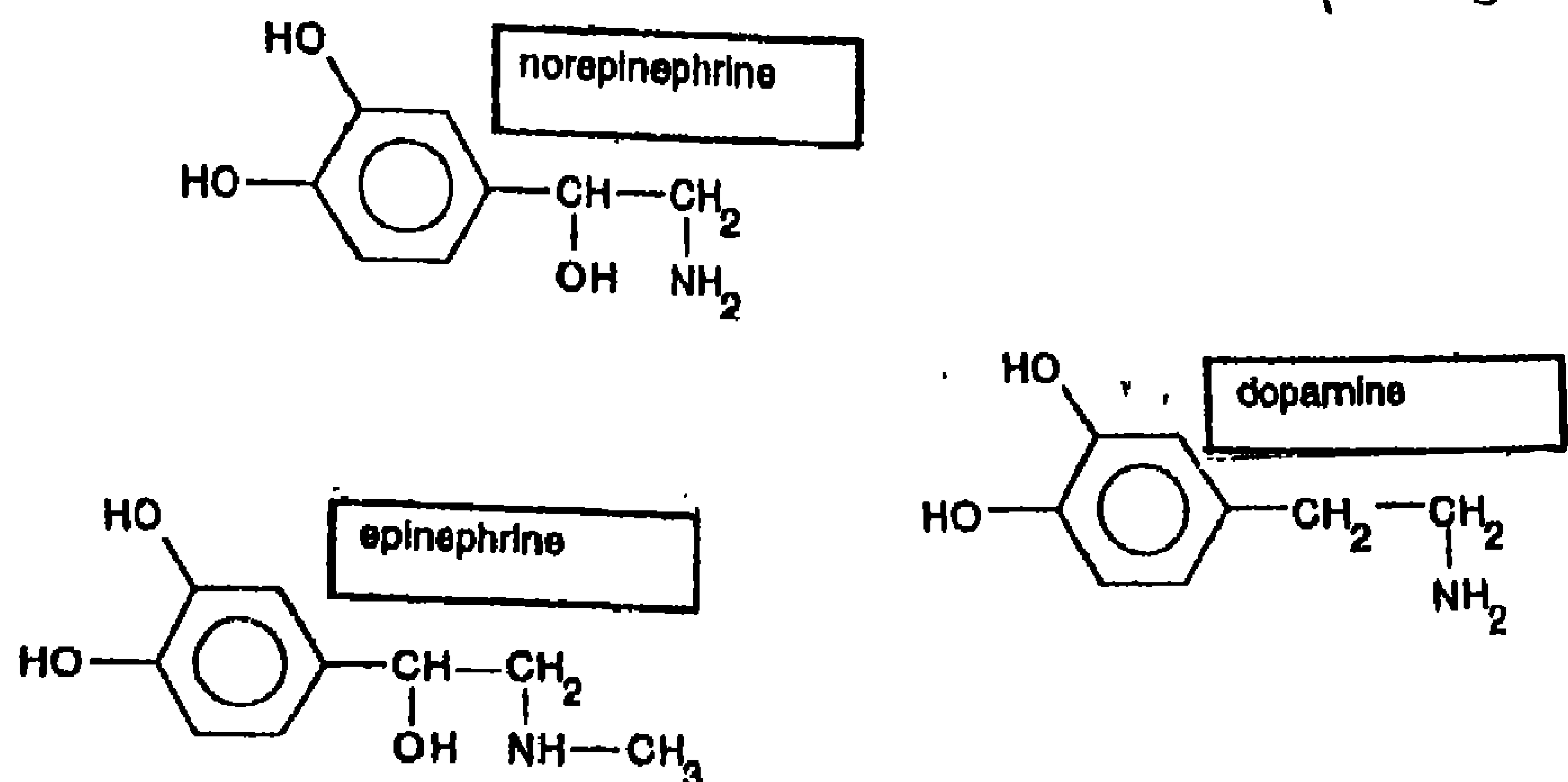
دوبامين (كاتيكول أمين) تؤدى لفقد مستمر لاكثر من ٩٠ % من محتـــوى النورإبينفرين والدوبامين .

فالعقاقير المؤدية لتثبيط أخذ العصب للنورإبينفرين سوف تفصل بنهايـــة العصب المحتوى على النورإبينفرين . والعقاقير المؤديـــة لتثبيـط الإنـــهيار التأكسدى للكاتيكول أمين فتعزز السمية بوضوح لمركـــب ٦- هيدروكســى دوبامين .

أما الفعل الثانوى للناقل فتحدث تثبيط شديد فى إختلال الخطـوة (Ataxia) وفقد القدرة على الكلام (Aphagea) و (Adipsia) عقب المعاملة مباشرة ويكـون هذا التأثير الحاد لسميه مركب ٦ -هيدروكسى دوبامين مميت إذا مـــا قيـس كضمان كافى للتغذية .

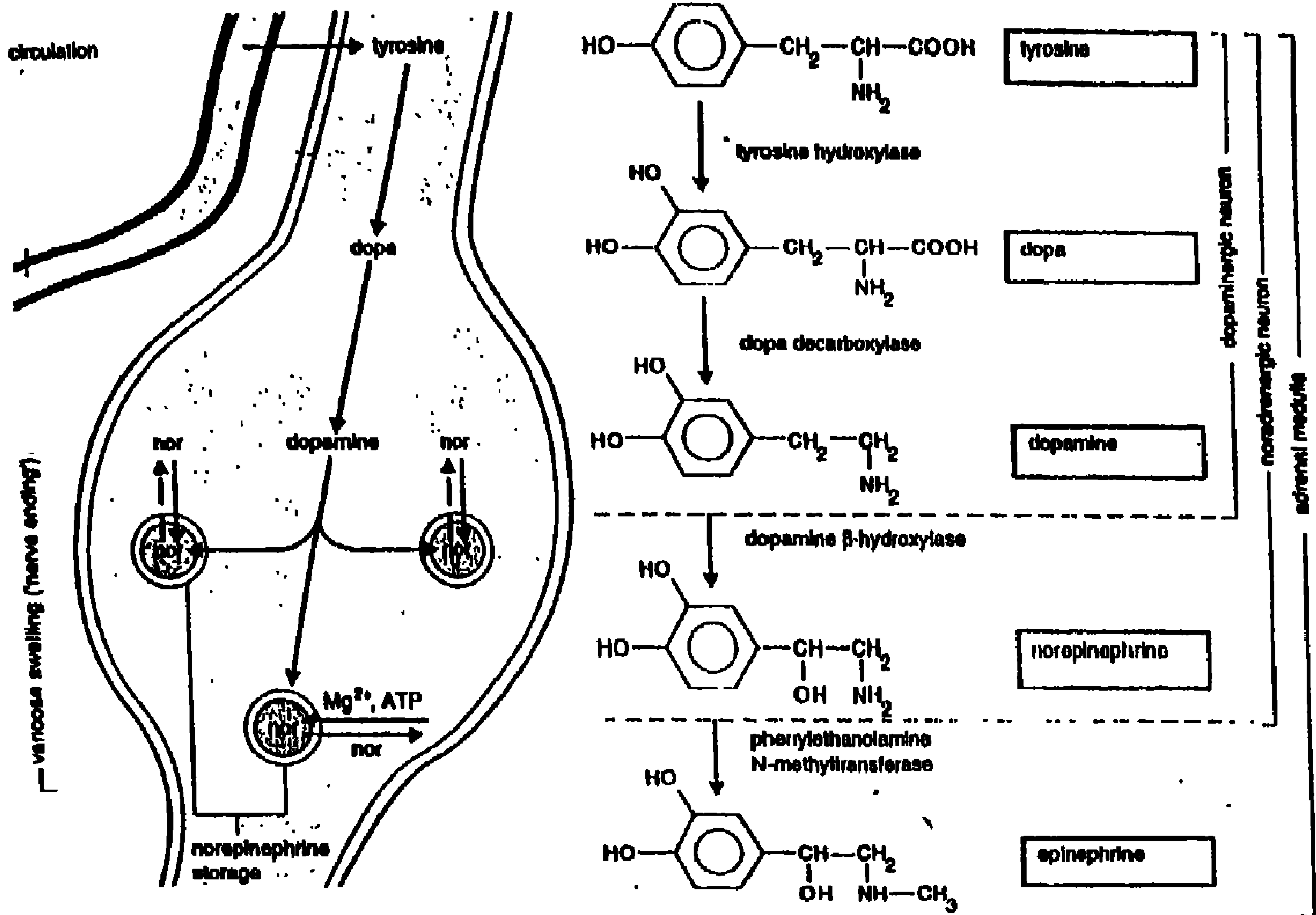
وطالما أنه يؤثر على الغذاء لمده أيام عقب المعاملة فإن الحيوانات تظـهر علامات إستشفاء خلال عدة أسابيع بعـــد التعـاطى والنتيجـة أن الخلايـا العصبية الكاتيكول أمينية و التى شفيت لكن مازالت تعانى إنخفاض مســاحى فى الدوبامين المركزى أو النورإبينفرين .

و إستعادة الوظائف الفسيولوجية المعتمدة على الكـــاتيكول أميـــن لابـــد وأن تتضمن المستويات المطلقة للناقل العصبى ، فجزئيـــات الســموم تنبــه مستقبلات الكاتيول أمين (دوبامين - أبومورفين) ثم بتعاطـــها للحيوانـــات المشتشفاه فإن استجابة السلوك تلاحظ أكبر عما بالكونترول وتعرف بظـاهرة الحساسية الفائقة (Hyper sensitivity) وتعكس آليات الوظيفة المســترجعة بعـد تناول السم .



التخليق الحيوي للناقل العصبي أدرينالين (Adrinaline) :

يعد الأدرينالين الوسيط الكيميائى الناقل لنقط الإلتقاء التشابكى بالثدييات . و يتم تخليقه من الحمض الأمينى تيروسين (Tyrosine : Tyr) بغدة فوق الكليه كما تمثله الخطوات التالية :



ويتم إفرازه بالمواد النخاعية للغدة الكظرية (فتحتوى طبقة النخاع و الغدة التى تزن ١٠ جم بالإنسان على ٥ مللجم أدرينالين ويحتوى دم الإنسان على ٠,٠٤ ميكرو جرام / جم أدرينالين و نورأدرينالين وتتراكم بصورة أملاح للأدينوسين تراى فوسفات بأطراف الخلايا العصبية وينطلق منها عند تعرض الألياف للإثاره (Excitation) فتؤدى لإتصال كيميائى بين طرف الليفة العصبية و الخلية أو بين خليتين عصبيتين .

و يوجد الأدرينالين فى صورة متشابهات:أيزومرات (Isomers) ضوئية لإحتوائه على ذرة كربون غير متماثلة وتكون الصورة ذات الدوران لليسار أكفأ من الصورة ذات الدوران لليمين بحوالى ١٥ ضعف .

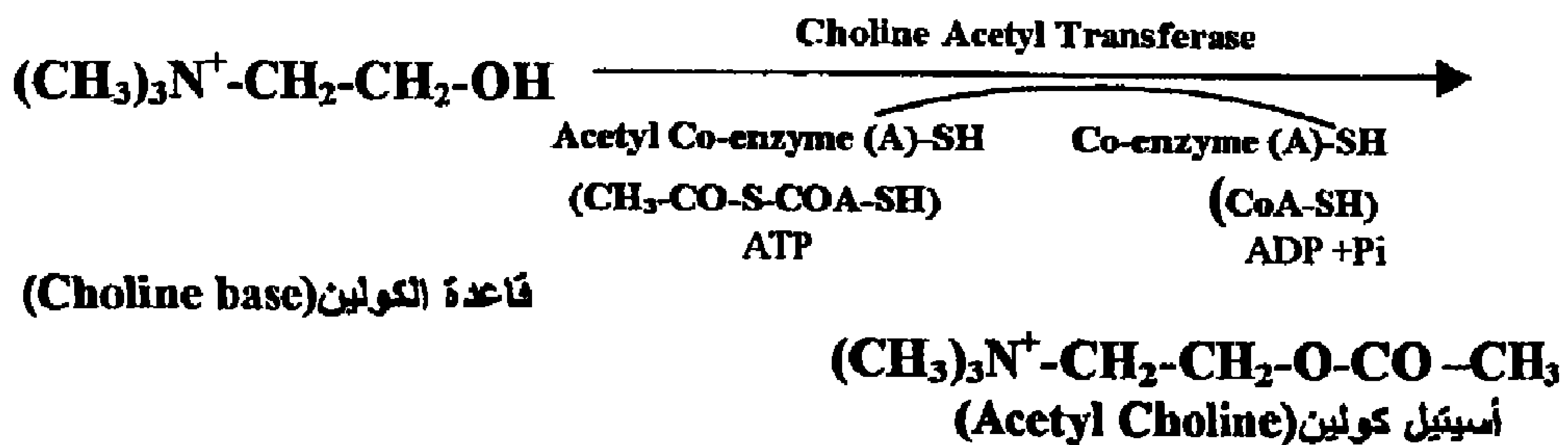
وللأدرينالين و مشابهاته (متشاكلاته) تأثير على الجهاز الوعائى فـيرتفع أيضً الكربوهيدرات فيزيد هدم الجليكوجيـــن بـــالعضلات لتحويـل أنزيـم الفوسفوريليز (Phosphorylasc) من صورته الغير فعالة للصورة الفعالة تحـــت تأثير وجود الأدرينالين ٠

التخليق الحيوى للاسيتيل كولين Acetyl Choline (A.Ch.) Synthesis

يعد الأسيتيل كولين الوسيط الكيميائى النـــاقل (Chemical mediator) بنقـــط الإلتقاء التشابكى الكولينى (Cholinergic) بالثدييات والحشرات ٠

ويتم تخليقها بالميتوكوندريا (كما تخزن بها) من خـــلال عمليـــه أســتله (Acetyalion) لقاعدة الكوليـــن بـــأنزيم الكوليـــن أســيتيلز (Choline acetyase) والموجود بكميات فى محاور العقد العصبية مـــع أنزيـــم الأســيتيل كوليـــن استيريز (Acetyl Cholinesterase A.Ch.E.) وتتم عمليـــه الأســتله فـــى وجـــود الأدينوسين تراى فوسفات (Adenosin tri phosphate : ATP) والمرافق الإنزيمـــى (أ) (Co- enzyme A) و الخلات (Acetate) حيث تتضمن عمليـــات التخليـــق تغيرا بيوكميائيا بالخلية :

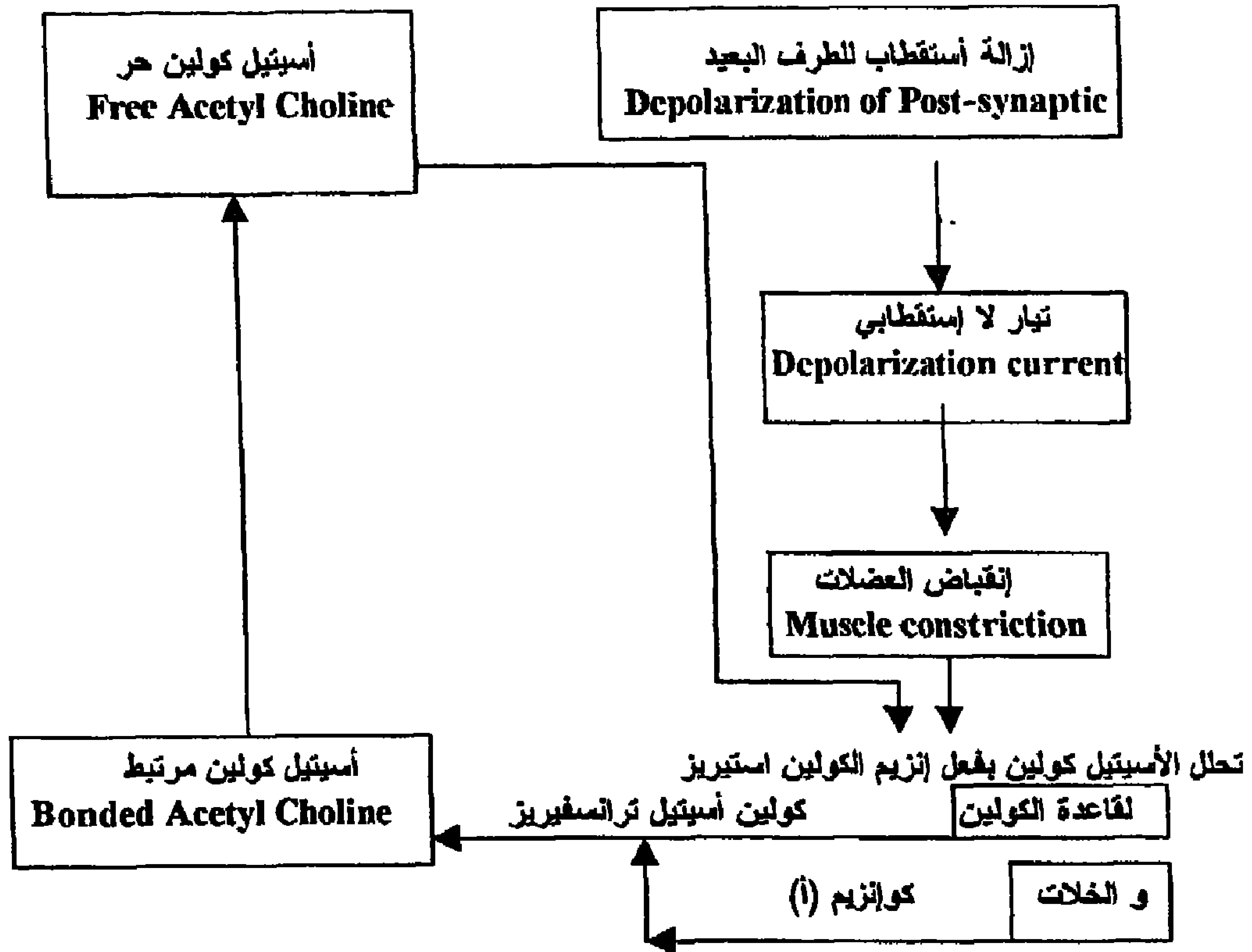




وينفرد الأسيتيل كولين بالشبك العصبية بعد تخليقه عند إنتقـــال الســـيال العصبى وعقب إنتقال السيال العصبى يتم تحليله مباشرة (عقب أداء وظيفتـــه مباشرة) بأنزيم الأسيتيل كولين استيريز إلى قاعدة الكولين و الخـــلات مـــرة أخرى ، لذا فعند تثبيطة (Inhibition) بالسموم العصبية و السموم الفوســـفورية و الكرباماتية العضوية فتؤدى لتراكم مادة الأسيتيل كولين بدون تحلل إلـــى قاعدة الكولين و الخلات فتؤدى بدورها لتنبيه مستمر من السيالات العصبيـــة التى تنتقل فى النهاية للمستقبلات العصبية الحسية خلال الخلايا الحسية بـــالعقد العصبية فتلتقط بالعصب المساعد ثم تمر منه للعصب الحركى فتـــؤدى لـــرد فعل متصل يؤدى بدوره لإجهاد النسيج العصبى فيفقد حساسيته وتقف أعضاء كثيرة عن تأدية وظيفتها علاوة على الفقد المستمر فـــى الطاقـــة لإســـتمرار التنبيه و ما ينجم عن ذلك من رجفات (Tremors) ورعشة تنتهى بالشلل .

أما فى حاله عدم التنبيه (العصب المسترخى (Resting nerve)) حيـــث يكون الأسيتيل كولين مرتبط بالليبوبروتين وبصورة تحميه من نشاط الأنزيـــم و يكون تركيزه بالصورة المرتبطة ثلاث أضعاف تركيزه بـــالصورة الحـــرة ولكن عند حدوث السيال العصبى تنفرد بصورة حرة ويرتفع تركـــيزه إلـــى ٢٠٠ ميكروجرام / جم من وزن النسيج .

وعمليات تخليق الناقل الشبكى : الأسيتيل كولين والمتضمـــن لتغيـــيرات بيوكيميائية فإن أنزيم الأسيتيل كولين كما سيظهر فيما بعد له أهميـــه كبـــيرة على هذه الحلقة لأن تثبيطة يؤدى لتراكم الأسيتيل كولين الحر بالشق العصبى الشبكى (Synaptic chelft) مما يؤدى لإضطراب المـــرور العـــادى للســـيالات العصبية فتتقبض العضلات و التى تتحول لشلل يرافق صفات السمية الذاتيـــة ، شكل رقم (٩-٨) .



شكل رقم(٩-٧) : رسم تخطيطي يوضح كيفية تخليق الأسيتيل كولين وتخزينه و إنفراده

وهناك العديد من الطرق المؤثرة على الناقل العصبى الكولين إيرجيك المخلقة كما بالجدول التالي رقم (٩-٣) :

جدول رقم (٩-٣) : التـــأثير علـــى النـــاقل العصبـــى : كوليـــن إيرجيـــك (Cholinergic)

المثبط (Inhibitor)	الهدف (Target)
• تراى إيثيـــل كوليـــن- داى إيثيل أمينو إيثانول	• تخليق الاسيتيل كولين بأنزيم الكولين اسيتيل ترانسفريز
• ناقل عصبى مزيـــف (False transmitter)	• تخزين الأسيتيل كولين فـــى حويصلات بالنـــهايات العصبيـــة الكولونية
• توكســـين البوتيوليـــن (Botulin) ومخدرات الموضعية -نقـص الكالسـيوم- زيـــادة الماغنسيوم	• إنفراد الأسيتيل كوليـــن مـــع المستقبلات البعد شبكيه
• الكورير (Curare) كمستقبل نيكونيى هكساميثونيم (كمستقبل نيكوتينى - أتروبين كمســـتقبل مسكرينى	• أرتبـــاط الأســـتيل مـــع المستقبلات البعد شبكية
• نيوإســـتجمين- فيسوإستجمين- ألكيل فوسفات	• تحلل الأسيتيل كولين بـــأنزيم الأسيتيل كولين استيريز
• ٣-هيمى كولينيم (3-Hemi Cholinium)	• النقل عبر الأغشية وأعـــاده أخذ الكولين للخليـــة العصبيـــة الكولونية

و لكى يكون الأسيتيل كولين نشـــط حيويـــا (يرتبـــط بالمســـتقبلات وينشطها) فشحنة موجبة تتكون على ذرة النيتروجين وشحنة ســـالبة نســـبيا تتكون على ذرة الكربون ورابطة أستر ذره الأكســـيجين (كمـــا بالأســـيتيل كولين و الإيزرين و المسكرين و الفوستجمين و النيكوتين)

والمضاد والقادر بوضوح فى الجهاز العصبى اللاارادى (Autonmic) بين :

المستقبلات (N) النيكوتينية القبل عقدية : نيكوتين (بالجزيئى مركز شحنة موجب وسالب)

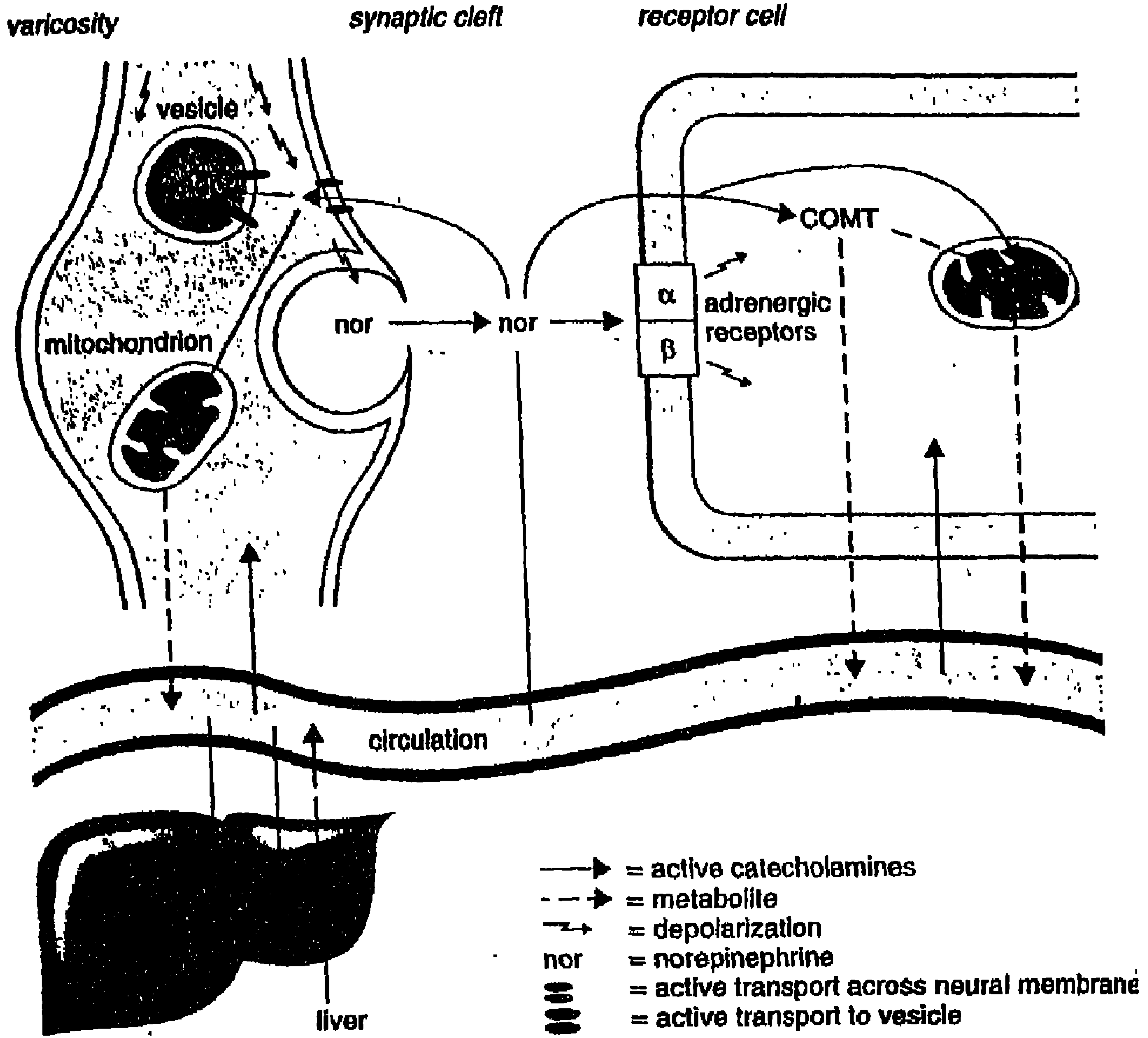
والمستقبلات (M) المسكرينة البعد عقدية : مسكرين (بالجزيئى مركز شحنة موجب وسالب)

ويلاحظ أن عامل التضاد (كمثبط لأنزيم الكولين استيريز) وهما فيثوستجمين و النيوستجمين كذلك ٣-هيمي كولينيم يعد كمضاد منافس فهو يثبط أخذ الكولين بعد تحلل الأسيتيل كولين بفعل الأسيتيل كولين استيريز وهذا ما يثبط تخليق الاسيتيل كولين ٠

أما تراى إيثيل كولين و داى إيثيل أمينو إيثانول و تركيبات كولونية أخرى قريبة الشبه فى التركيب تثبط تخليق الأسيتيل كولين أو تسبب تكوين ناقلات عصبيه مزيفه .

والشبك الكولونية (Cholinergic) توجد أيضا فى الجهاز العصبى المركزى في المركز التنفسي ، ففى نهاية العصب السمبثاوى حيث النور إبينفرين كناقل عصبى فيستأنف أولا أخذة ثم التمثيل للنورإبينفرين و الذى ينهى تأثير الناقل ، شكل رقم (٩-٨) .

ونشاط العصب السمبثاوى البعد عقدي يمكن وأن يسبب حالة عدم استقطاب (Depolarization) فينفرد النورإبينفرين بواسطة (Exocytosis) وتلعب أيونات الكالسيوم و الأدينوسين تراى فوسفات دور أساسى فينتشر النورإبينفرين للخلايا المتأثرة و التي عندها يمكن و أن تسبب تأثير بواسطة المستقبلات ألفا وبيتا أدرينال إيرجيك وكمية قليلة فقط من النورإبينفرين



شكل رقم (٩-٨) : إنفراد و تمثيل النورإيبينفرين الغير نشط

تنفرد وتظهر فى مجرى الدم بينما حوالى ٩٠ % تمتص فى توسـيع الأوردة (Varicosity) و هي بصيلات بروتين فى نهايات العصب السمبثاوى .

و النورإيبينفرين داخل الخلايا العصبية لا يخزن فـــى الحويصـــلات ولكن يدخل تفاعلات أكسده بإزالة الأمين فى الميتوكوندريا وبملامسة أنزيـــم مونو أمين أكسيديز (Mono Amine Oxidase : MAO):

أكسدة بإزالة الأمين ألدهيد ديهيدروجينيز

R-CH2-NH ——(MAO)——► R-CHO ——► R-COOH

ألدهيد ريدكتيز

——► R-CH2OH

و الألدهيد المتكون كوسيط يختزل أو يؤكسد بتفاعلات متعاقبة والممثلات الغير نشطة تنتشر فى مجرى الدم . ويزال من النور إيبينفرين في العضو المؤثر (Effector) مجموعه الأمين بالأكسدة أو بالميثلة على ذرة الأكسيجين بأنزيم كاتيكول أكسيجين مثيل ترانسفيريز (COMT) .

و الكاتيكول أمينات و التى تدور مع مجرى الدم تمثل بالكبد بواسطة إنزيم مونو أكسيجين أكسيديز (MAO) و الكاتيكول أكسيجين ميثيل ترانسفيريز.

وعملية تخليق و تخزين النورإيبينفرين أيضا تكون هدف للمواد السامة و الملوثات البيئية ، شكل رقم (٩-٩) .

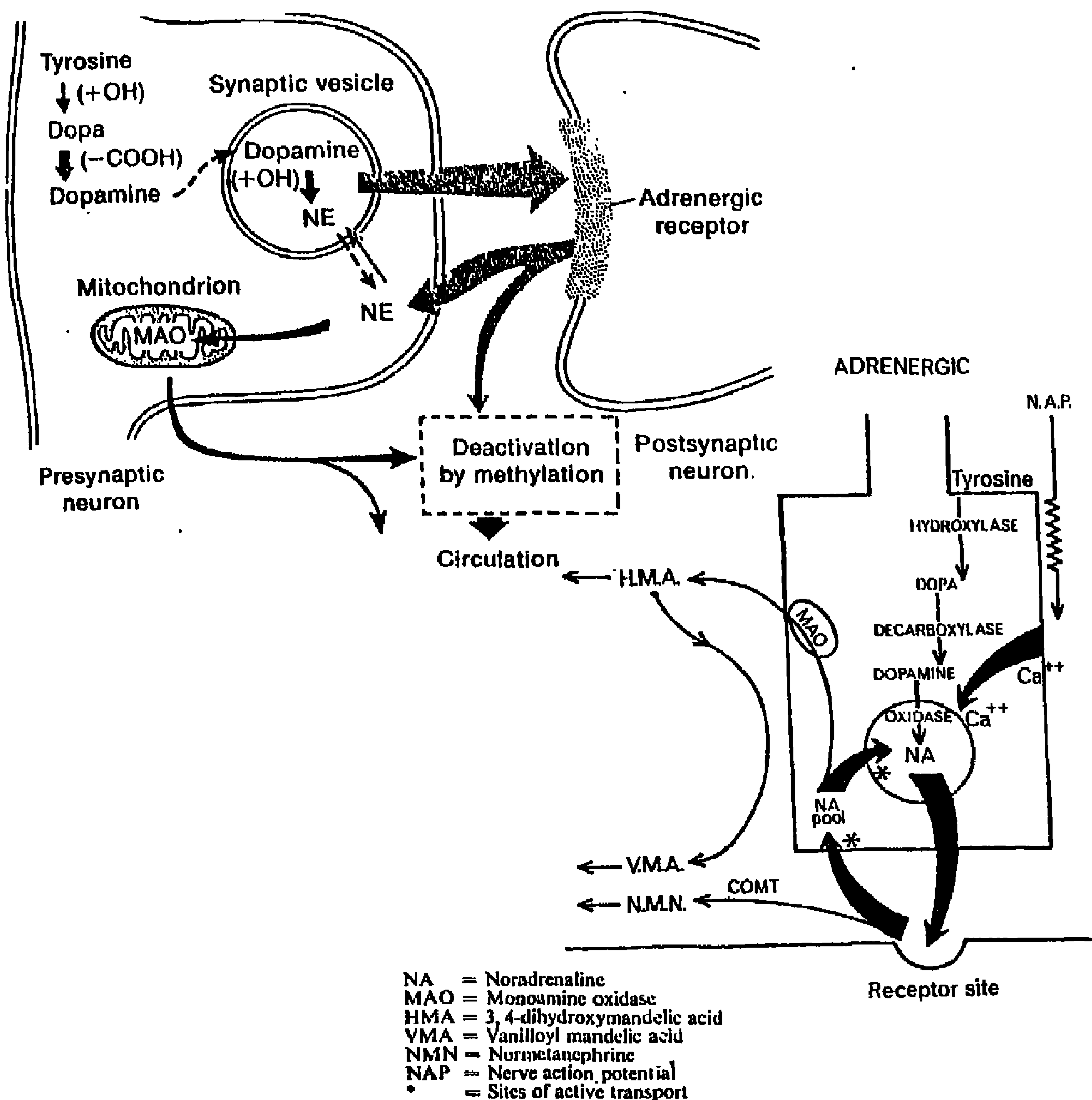
فالحمض الأمينى تيروسين (Tyrosine : Tyr) يمتص من تيار مجرى الدم بالخلايا العصبية وتحدث له هيدروكسلة بأنزيم تيروسين هيدروكسيليز ففى السيتوسول توجد الدوبا (داى هيدركسى فينيل آلانين) تتكون وهنا تحدث عملية ديكربوكسلة (إزالة الكربوكسيل) بواسطة أنزيم دوبا ديكربوكسيليز الى دوبامين (٣،٤ -داى هيدروكسى فينيل إيثيل أمين) .

و آليه الإنتقال التى تؤكد أخذ الدوبامين إلى الحويصلات وهو مما يحدث عند التخليق فى الخلايا العصبية من النوع : دوبامين إيرجيك فى نهايات الجهاز العصبى المركزى و أينما يعمل الدوبامين كناقل عصبى .

نورإيبينفرين (N or-epinehrine)	◄—— هيدروكسله (دوبامين -بيتا-هيدروكسيليز) ——	دوبامين (Dopamine)

↓ فينيل إيثانول أمين -ن-ميثيل ترانسفريز في نخاع الأدرينال (Adrenal medula)

(Epinchrine)إيبينفرين



شكل رقم (٩-٩) : كيميائية تخليق و تخزين الإيبينفرين

في الحويصلات حيث بعد إنفراده فإن كمية من النور إيبينفرين(نور أدرينالين) تعود مرة أخري النهاية القبل شبكية وهنا فإن بعض منها يزال تنشيطه من خلال عملية ميثلة و يحمل بعيدا بالدم ، أما النور إيبينفرين(نور أدرينالين) السيتوبلازميفإما أن يؤخذ إلي الحويصلات الشبكية أو تنهار حيويا بواسطة إنزيم مونوأمين أكسيديز (Monoamine Oxidase : MAO)

ففى الحويصلات الخاصة بالخلايا العصبية من النوع : نورأدرينال ايرجيك يحدث للدوبامين هيدروكسلة (Hydroxylation) بأنزيم دوبامين -بيتا- هيدروكسيليز إلى نورإيبينفرين فى حين أنه فى نخاع الأدرينال (Adrenal medula) يتكون الإيبينفرين من النورإيبينفرين بأنزيم فينيل إيثانول أمين - ن-ميثيل ترانسفريز .

وليس فقط الأمينات الأحادية مثل النورإيبينفرين و الدوبامين أو السيرتونين تلعب دورها كنواقل عصبية بالجهاز العصبى المركزى فالأحماض الأمينية مثل جاما- أمينو بيوتيريك (GABA) أيضا ناقلات عصبية هامة . وعدم أستمرارية توصيل العصب والناتجة بسبب النقل الشبكى تكون فرصة مفيدة للمواد الكيماوية الفارماكولوجية لتداخل فيها و هنا غالبا ما تحدث أيضا تأثيرات عصبية سامة .

الباب العاشر

طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين

واستجابته للسموم و الملوثات البيئية

طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين واستجابته للسموم و الملوثات البيئية

A.Ch. Receptor Nature & It's Response to Poisons and Environmental Pollutants

تعد طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين بروتينيـــة الـــتركيب و مكونـــة مـــن الأحماض الأمينية خاصة الأعضاء الكهربية منـــها (Electronic organs) . حيث تمثل الأحماض الأمينية القاعدية منها ١١-١٢% مول / جزيئـــي بينمـــا الأحماض الأمينية الحامضية تمثل نسبة ١٩-٢٦ % مول /جزيئـــي حيـــث النسبة المئوية لحمض الأســـبارتيك أكـــبر مـــن النســـبة المئويـــة لحمـــض الجلوتاميك.

ويعكس هذا المحتوى العالي من الأحماض الأمينية بالمســـتقبل إنخفـــاض نقطة الأيسو اليكتريك (Iso electric point) و المســـامية لحوالـــي ٤,٨-٤٨ % بالأعضاء الكهربية فهي تماثل بهذه الطبيعة أغلب بروتينات الأغشية الداخليـــة أو المدموجة والتى تتخلل طبقتي الليبيد ، كما أن له قطبية منخفضة ، جـــدول رقم (١٠-١) .

وبالنسبة لعدم إمكانية تقدير حمض التربتوفان وربما يرجع ذلك لتداخـــل المواد المنظفة (Detergent) أو لإختلاف الأنواع حيـــث أن إثـــارة جزيئـــي المستقبل يظهر منحنى فلورسنس عند طول موجـــي قـــدره ٢٩٠ نـــانوميتر مماثل للتربتوفان عند طول موجي قدره ٣٣٦ نانوميتر .

وهناك إحتمال بأن مستقبل الأعضاء الكهربية هو بروتيـــن مرميثيـــن أو جليكوبروتين لوجود سكريات وهكسوز أمين و التى أمكن ترسيبها بمركـــب (Concenvolin A) .

والمستقبل بالأغشية المرتبطة هو فوسفو ليبوبروتيـــن (لشـــدة أعاقتـــه للأسيتيل كولين المرتبط مع المستقبل عقب تعرضه لإنزيم الفوسفو كيتـــيز) ولكن بتحليل الفوسفو ليبيدات بالمستقبل كانت أقل مـــن ١% أمـــا المســـتقبل برأس الذباب فيظهر أنه فوسفو ليبو بروتين لذوباتها البسيط أثناء التجنيس .

ويصعب تقدير الوزن الجزيئي للمستقبل بالفقاريات للإحتياج لمنظـــف (Detergent) يبقى في صورته الذائبة حتى بعد التنقية وكان أعلي تقدير لوزنه هــو ٤٥٠٠٠٠ وباســتخدام صوديــوم دوديســيل ســلفات (S DS) جيــل إليكتروفوريسس إنخفضت تقديراته إلى ٢٣٠٠٠٠ – ٢٦٠٠٠٠ والنجاح فـــي اختزال تركيز الترايتون (Tr iton) خلال تنقيه المستقبل إلى ثماني جزئيـــات / تحت وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط فيســـمح بأســتخدام ســرعة الترسيب والأتزان لتقدير الوزن الجزيئيى حيث بلغت وزنها فـــى التكتــلات ٣٣٠٠٠٠ – ٦٦٠٠٠٠ أو ١,٣٠٠٠٠٠ عند إضافة ٠,١% ترايتون.

وطالما أن الوزن الجزيئيى المقابل لموقع واحد مرتبط بالأستيل كوليـــن ٨٣٠٠٠ – ١١٢٠٠٠ وأن البروتين المتفكك بمادة (SDS إلى تحـــت وحـــدة كبيرة ذات وزن ٤٦,٠٠٠ فإنه من المحتمل أن ثلاث من تحت الوحدات ذات ٣٣٠٠٠٠ تتكون من عديد من البروتوميرات (Protomers) أى وحده تحمـــل موقع أسيتيل كولين مرتبط وكل بروتومير يعمل من تحت وحده ٤٦٠٠٠ .

فإذا كان الوزن الجزيبئ للمسقبل ٦٦٠٠٠٠ و البرتومـير ١١٠٠٠٠ و الجزئيى يتكون من ستة بروتوميرات فالبدائل المعقولـــة ســتكون ٣٣٠٠٠٠ ويتكون من أربعة بروتوميرات كل منها ٨٠٠٠٠ .

وأعطت تجارب الإليكتروفوريســـس علـــى الســمك مـــن النـــوع : *Electrophorus electricus* و عضلات الفقاريات منحنيات جرعـــة– إســتجابة سيجمويدية وهو ما يشير إلى تساهمية موجبة : فعندما يرتبط جزيئـــى مـــع تحت وحده تحث لتغيرات ثلاثية الأبعاد فى تحت وحده أخرى لتصبح أكـــثر إستقبالا لجزيئى ثانى فربما تعزى بيانات الإليكتروفوريسس للتفاعل التساهمى فى مرحله الأرتباط أو التأثيرات الأخيرة على سلســـلة الحـــوادث المؤديـــة للاستقطات :

ففى البدايه وعند إرتباط الرابطة الكولونية للمستقبل عند أعلى تركـــيز للربط حيث أعطت علاقة خطية متبادلة وتركيز المرتبط ، كذلـــك ظـــهرت التساهمية الموجبة للأسيتيل كولين المرتبط عنـــد إرتبـــاط تيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) كذلك ديكاميثونيم (Decamethonim) .

جـــدول رقـــم (١٠-١) : تكويـــن مســـتقبل الأســـيتيل كوليـــن للأعضاء الكهربية بطرق مختلفة *Torpedo marmorta & Electrophorus electricus*

الحمض الأميني	مستقبل الأسيتيل كولين			إليكتروفور الأسيتيل كولين استيريز		
	طريقة الدفراوى	طريقة klett	طريقة Meunier	طريقة Leuzinger	طريقة Dudai	طريقة Rosenbery
ليسين	٦,١	٥,٧	٦,٣	٤,٣	٤,٨	٤,٤
فينيل الآنين	٤.٤	٤,٤	٥.١	٥,٣	٥,١	٥,٣
هستدين	٢,١	٢,٨	٢,٢	٢,٣	٢,١	٢,٣
تريبتوفان	٢,١	٠,٠	٢,٤	٢,٠	٠,٠	٢,٠
ارجنين	٣,٥	٥,٣	٤,٢	٥,٤	٥,١	٥,٢
اسبارتيك	١١,٨	١٤,٤	٩,٨	١٠,٨	١٢,٦	١٣,١
ثريونين	٦,٣	٧,٠	٦,٠	٤,٣	٤,١	٤،٥
تيروسين	٣,٦	٥,٠	٣,٨	٣,٨	٣,٩	٣,٦
سرين	٧,١	٧,٧	٨,٢	٦,٩	٦,٨	٦,٨
جلوتاميك	١٠,٧	١٢,٨	٩,٠	٩,٤	١١,١	١٠,٤
برولين	٦،٢	٧,٣	٦,٧	٨,١	٧,٠	٥,٤
جليسين	٦,٤	٧,٤	٤،٨	٧,٧	٨,٨	٩,٧
الآنين	٦,٠	٧,٣	٥,٤	٥,٥	٧,٤	٦,٢
هيمي سيستئين	٢,٠	١,٨	١,٧	١,١	٠,٩	١,٦
فالين	٥,٥	١٠,٨	٦,٩	٧,٠	٦,٩	٧,١
ميثونين	١,٧	٢،٥	٣,٤	٣,٠	١,٣	٢,٧
ليوسين	٩,٣	١٣,٢	١٠,٧	٩,٠	٨,٢	٨,٦
ايسوليوسين	٩,٢	٨,٠	٨,١	٣,٧	٤,٠	٣,٨

وعند تركيزات رابطة عالية $١٠^{-٧}$-$١٠^{-٥}$ مولر فإن الميـــل المنخفـــض للإرتباط لوحظ بالمستقبل النقي و بالغشاء المرتبط أو الذائب لمستقبلات سمك التوربيد الكهربي *Torpedo marmorta* من الأنسجة المعاقة (Aged) والميل العالى و المنخفض ربما يمثل الارتباط لمجموعتين مختلفتين من أماكن غير متفاعلـة على المستقبل أو على مواقع فى جزيئين مختلفين كلاهما نيكوتى و المعاقة

كليا بالسموم العصبية والبديل إحداهما يمكن تقيده بالمستقبل بـــالطرف البعـد شبكى (Post-synaptic) و الثانى مستقبل للاتصالات الخارجية .

أما تجارب الإليكترفوريسس على الضفادع فأفترض وجود مجموعتيـن للمستقبلات ووجود مستقبلات الجلوتامات بعضلات الجراد (ولكـــن عمليـة التنقية لا تميز بين هذه الجزئيات الكبيرة أو أنه أثناء عمليـــات التنقيـة فــإن مجاميع عدة جزئيات بالموقع النشط تتأكسد أو تختزل أو تتخلل المستقبل وهـو ما يخفض ميلها .

وينخفض الميل عند التركيزات العالية من الرابط لوجود تساهم سالب بين تحت الوحدات بالمستقبل لأن تحت وحدتين بروتينيتين ترتبط بـاللجزئيى الأول فتحث على تغير شكلي يؤدى لصعوبة الارتباط بالموقع النشط التـــالى ومــن هنا يستنج أن جزئيات مستقبل الأسيتيل كولين ربما تتكون من ســـتة تحـت وحدات وتظهر تساهم موجب عند تركيزات رابطة منخفضة فـــإذا تغـير أو إنقلب ترتيب المستقبل (Turnout) ليظهر تساهم سالب كما لا يمكن أن يظـــهر تماثل فى إظهار كلا نوعى التساهم فى إرتباطه بـــالرابط و أرتبـــاط النـــاقل بمستقبلة يحدث تغيرا بالأبعاد الثلاثية بالمستقبل و بالتالى يزيـــد مــن تدفــق الأيونات ضد التدرج الكهرو كيميائى (Ion flux down electrochemical gradient) خلال بوابات الغشاء والمنظمة بجزئيات الإيونوفور (Ionophore) أو البروتين البوابى أو التوصيل الأيونى المعدل (Ionic conducutance modulator) .

وليس معروف عما إذا كان الجزيئى القنوى هو جزيئى أو يساهم عـــن قرب مع الجزيئى الحامل للموقع الرابط للناقل (المستقبل) وطالما أن كل قنـلة تفتح بفعل جزيئى أو جزيئات/ مستقبل أو ناقل واحد لكل عـــدة مســتقبلات و هو ما لم يميز .

و بالنسبة لمستقبل الأسيتيل كولين فيرتبط أو يـــزدوج مباشــرة ببوابـــة البروتين أو غير مباشرة بإنزيم يكبر الرسالة بإنتاج رسالة ثانيـــه ممـــا كنـــه لطريقه إزدواج هرمون المستقبل فى نيوكليوتيد حلقـــى : جوانيـــل ســيكليز (Guanyl cyclase) .

ومنذ لحظة معامله الأسيتيل كولين المتحكم (Agonists) بأنسجة المخ يزداد

مستوى الخلية من الجوانيدين مونو فوسفات الحلقي (c GMP) الـــذى يفســفر البرويتن البوابى لعلاج فتح القناة .

وبعض الشبك تكون مثارة لأن فتح البوابات يؤدى لدخول الصوديـــوم وخروج البوتاسيوم مسببا حالة لاستقطاب متمركز بالغشاء البعد شبكى (Post-synaptic) .

ويمكن لنفس الناقل أن يعمل على كلا نوعى الشبك وربما ما يقرر ذلـك عندما يثار أو يثبط الشبك هو طبيعة أيون بوابـــة الـــبروتين المـــزدوج مـــع مستقبله و الذى يخدم كممـيز (Discriminator) ليمـيز النبـضة الكيميائيـــة الملائمة .

وفعل الناقل ينتهى بتخلله من المســـتقبل (فإرتباطـــة بـــه عكســـى) و بإنخفاض تركيزة فى الشق التشابكى . وربما هذا النقص يحدث يتحللة مائيـــا أو إنزيميا بالشبك الكولونية بإعادة امتصاصه فى الخليـــة العصبيـــة (كمــا بالشبك الأدرينالية) أو بإنشارة .

ومن هنا نجد أن جزئيات السموم أما أن تهاجم إنزيم الأســيتيل كوليـــن استيرز وهو من البروتينات المنظمة و التى يتضمنها الناقل الكولينى و مـــن أمثله هذه السموم مجموعة السموم الفوسفورية العضويـة (Organophosphorus poisons) ومجموعة السموم الكرباماتية العضوية . أو السموم التـــى تؤثـــر على تخليق الناقل مثل السموم المؤثرة على إنزيم الكولين أسيتيل ترانســـفريز الداخل فى تخليق الناقل . أو السموم المؤثرة على مستقبل الاسيتيل كوليـــن (البروتين المنغمد فى الخلايا خارج غشاء المستقبل للناقل العصبى .

وبالرغم من إختلاف أشكال المستقبل إلا أنها تتنبـــه بالأســيتيل كوليـــن كالموجودة فى العضلات الهيكلية للفقاريات و التى يمكن تنبيها بـــالنيكوتين و مشاكلاتة وهى المسماه بالمستقبلات النيكوتينية (Nicotinic receptors) و التـــى تعاق بالأتروبين أو المستقبلات المسكرنية كالموجودة بـــالعضلات الناعمـــة بالفقاريات و التى تتبه بالمسكرين و متشاكلاته .

ومعظم المستقبلات ذات طبيعة ذائبـــة فـــى المـــاء ولا تحتـــوى علـــى فوسفوليبيدات بينما مستقبلات الفقاريات فكلـــها طبيعيـــة ذائبـــة بالمنظفـــات وتحتوى على الفوسفوليبيدات . أما مستقبل الذباب المنزلى فلا يرتبط بقوه

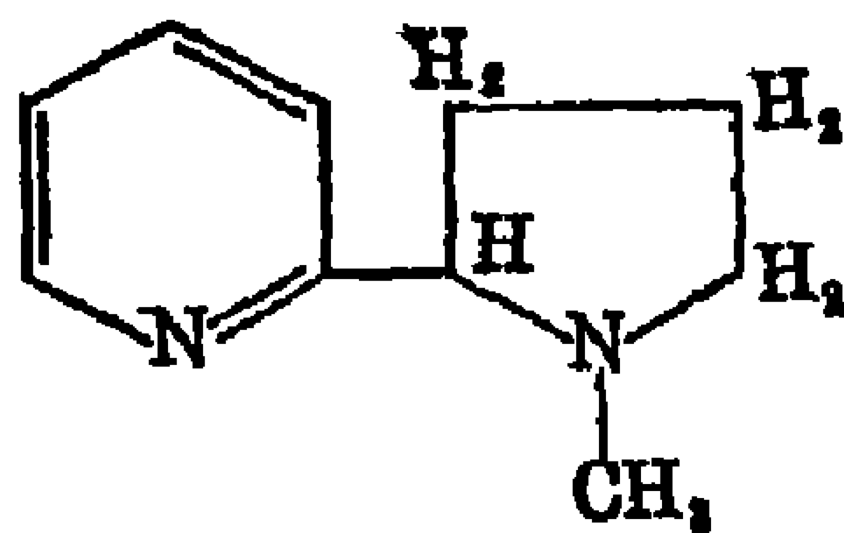
بالأسيتيل كولين حيث قيمـــة (K_d) لـــه ١٦ ميكرومـــول مقارنـــة بمثيلتـــها بالفقاريات (٢٠ ميكرول) .

أمثله لمجموعات السموم و التي تقتل بتداخلها مع المستقبلات الكولونية :

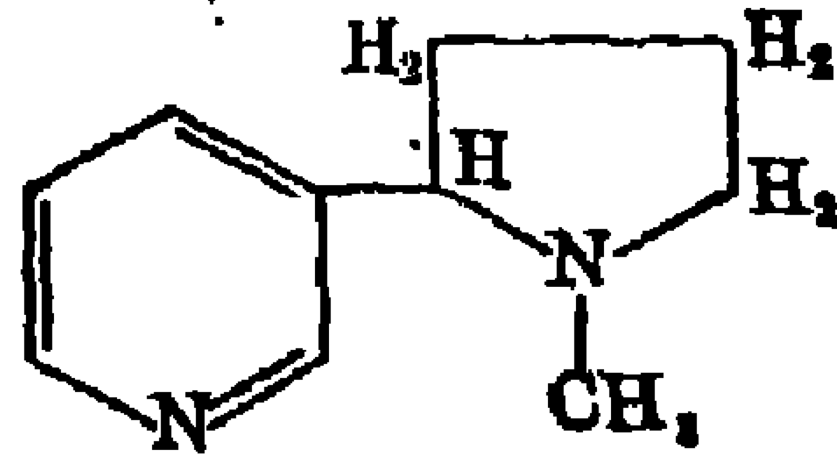
١- النيكوتين و مماكناتة (Nicotine & Analogues) :

تعمل السموم النيكوتينية على المستقبلات النيكوتينية (Nicotinic A.Ch. Receptors) وتوجد هذه المستقبلات أساسا في العضلات الهيكلية.

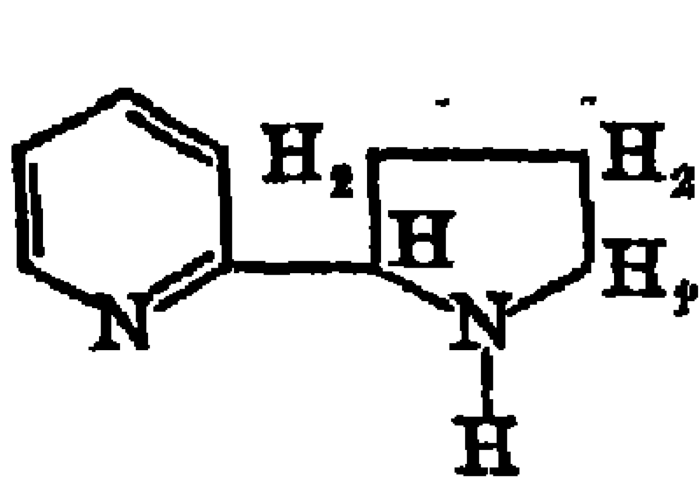
ويلاحظ أن الجرعات الصغيرة من النيكوتين تثير هذه المستقبلات فـــي حين الجرعات الكبيرة من النيكوتين تعوق هذه المستقبلات .



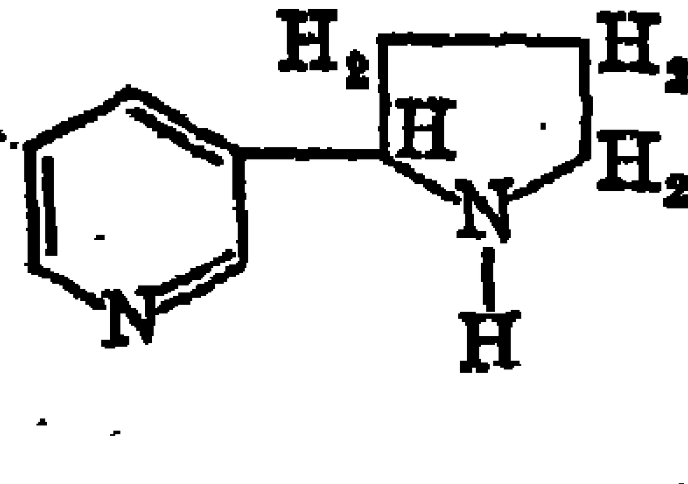
α-Nicotine



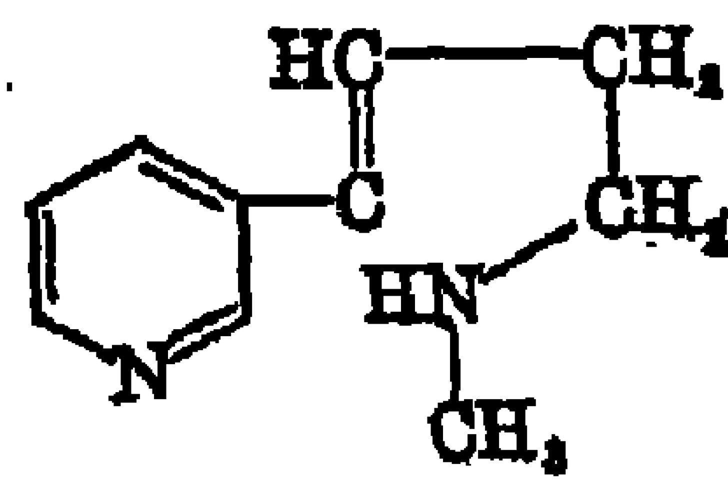
β-Nicotine



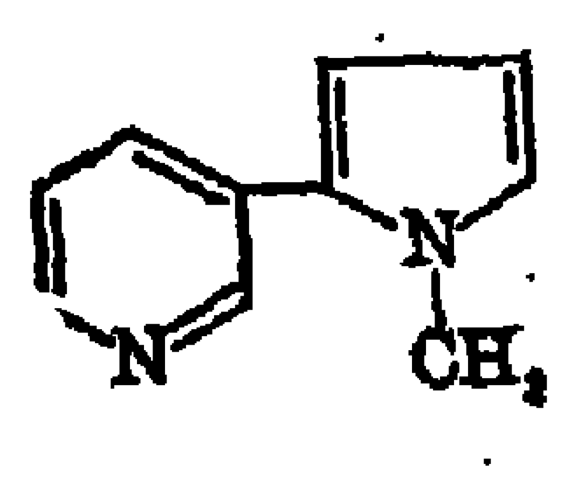
α-Nornicotine



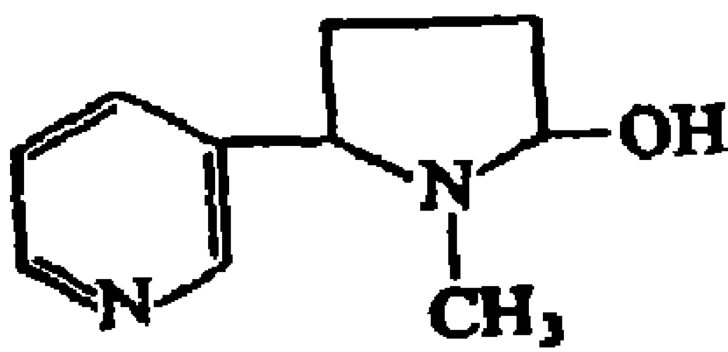
β-Nornicotine



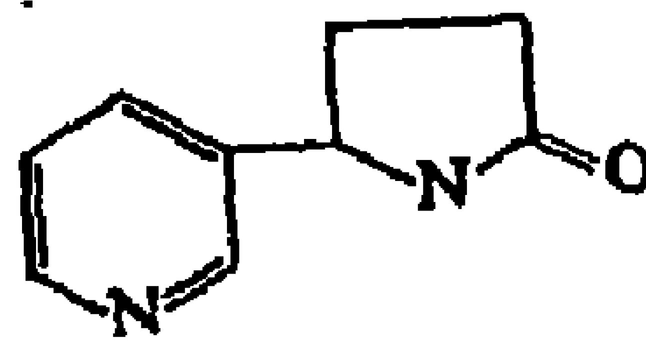
Metanicotine



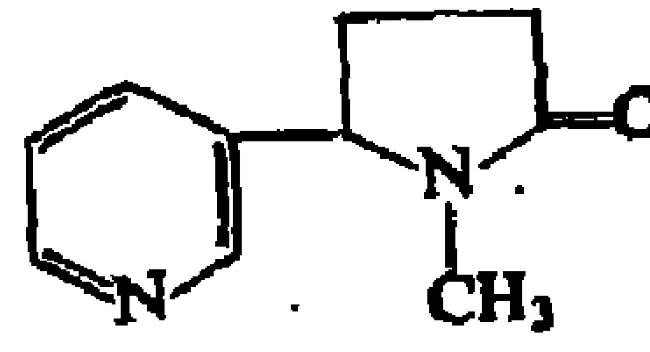
Nicotyrine



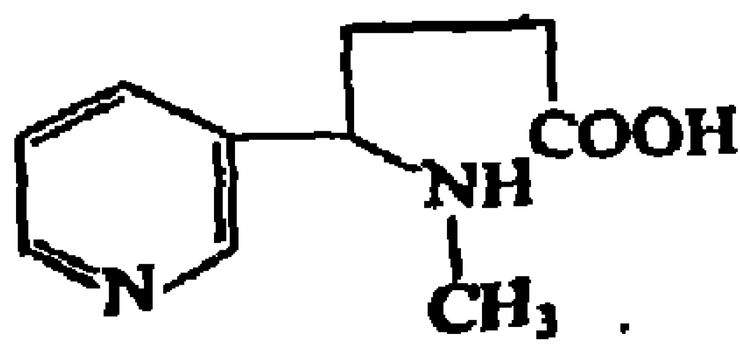
5-Hydroxynicotine



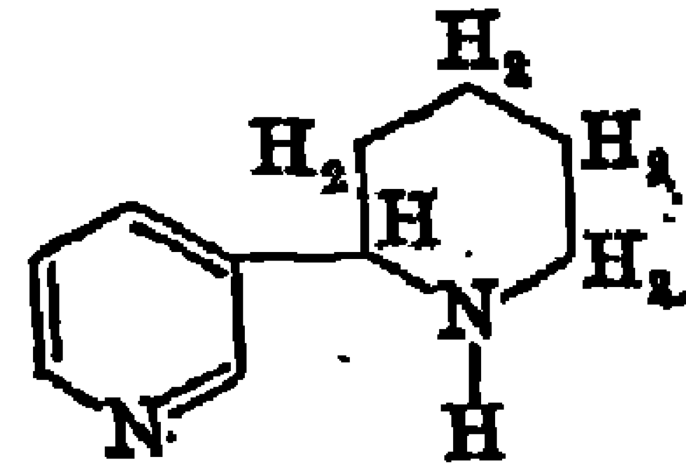
Demethylcotinine



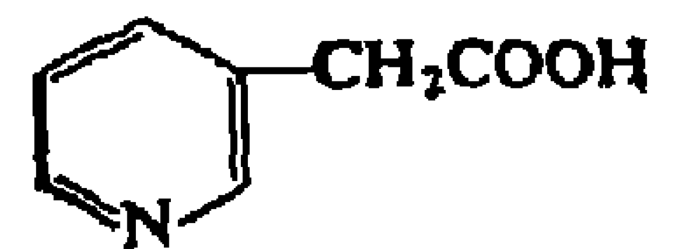
Cotinine



γ-(3-Pyridyl)-γ-methylaminobutyric acid
(acid whose lactam is cotinine)



Anabasine (Neonicotine)



Pyridylacetic acid

٢-توكسين النيريس (Neris toxin)

وهو توكسين سام يستخرج من ديدان بحرية *Lumbriconereis heteropoda* . ويعوق هذا التوكسين النقل الكولينى وليس الأنزيم ، فيقلل إفراز الناقل من الشبك القريب (Pre-synaptic) في نفس الوقت يقلل من حساسية الشبك البعيد للإنزيم ويلعب دوره على المستقبلات النيكوتينية و المسكر نية و الكولونية .

وقد أمكن تخليق عدد من المماكثات لها مثل : كارتاب (Cartap) ويمكنها التأثير والتى ربما تنفرد نتيجة تحول التوكسين الأصلى داخل الجسم.



(Nereis toxin) نيريس توكسين



(1,4-di thiothreitol) ١و٤-داى ثيو ثريتول



(Cartap) كارتاب

٣- البيلادونا (Belladona) :

وهى مضاد للفعل الكولينى (Anti Cholinergic) ويؤدى للموت و ذلك من خلال حدوث تغير فى التنفس أو الدورة الدموية .

٤- الكالويد الكوليسيثين (Cholicethine) :

يعمل كسم ميتوزى (Miototic) وكسم عصبى للجهاز العصبى المركزى لمنعه تكوين (Tabulin) و التى تعتمد على آليه الإنتقال المحورى .

٥- الكالويد فيراتريدين (Veratridine) :

وهو الكالويد استيرويدى من نباتات : Veratium & Zygadenus ويؤدى لإزالة الإستقطاب من غشاء الخلية .

٦- الكالويد ساكسي توكسين (Saxi toxine) :

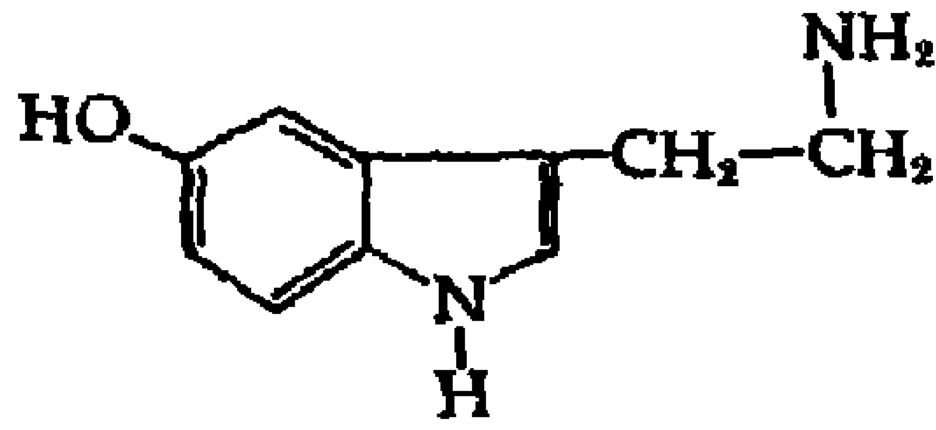
و يستخرج من السوطيات *D ino flaggelate* وهو من النباتات المائية المغمورة مائيا (Phytoplankton) . و يسد قنوات الصوديوم بالغشاء العصبـــى وهو ما يماثل فعل بترادو توكسين .

٧- تيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) :

يعوق المستقبل النيكوتينى فيؤثر على الشبك القريـــب (Pre-synaptic) حيث تعتمد قوتها على الموائمة النسبية (Relative Affinity) للـــتركيب البنـــائى الكيميائى لها .

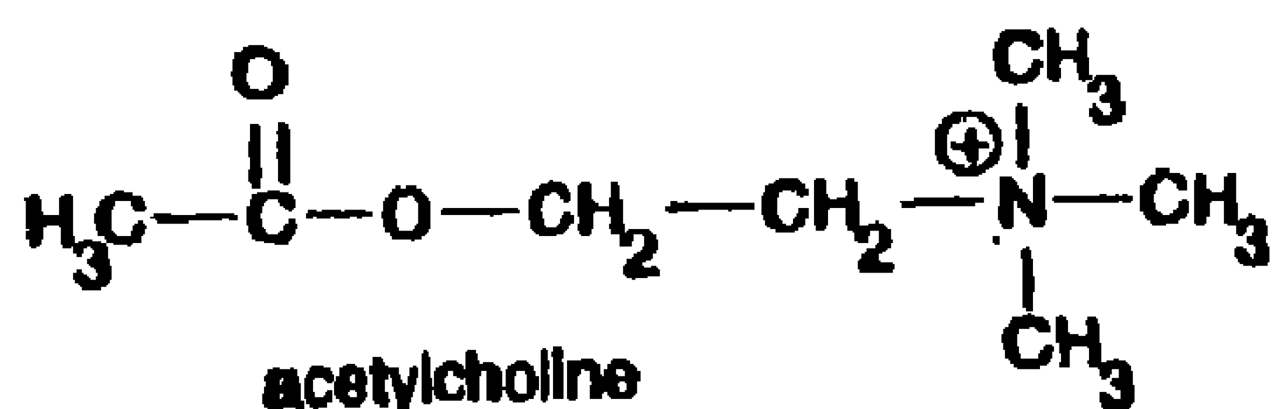
الكيماويات المهدئة و المخدرة و أستجابة الجهاز العصبي لها :

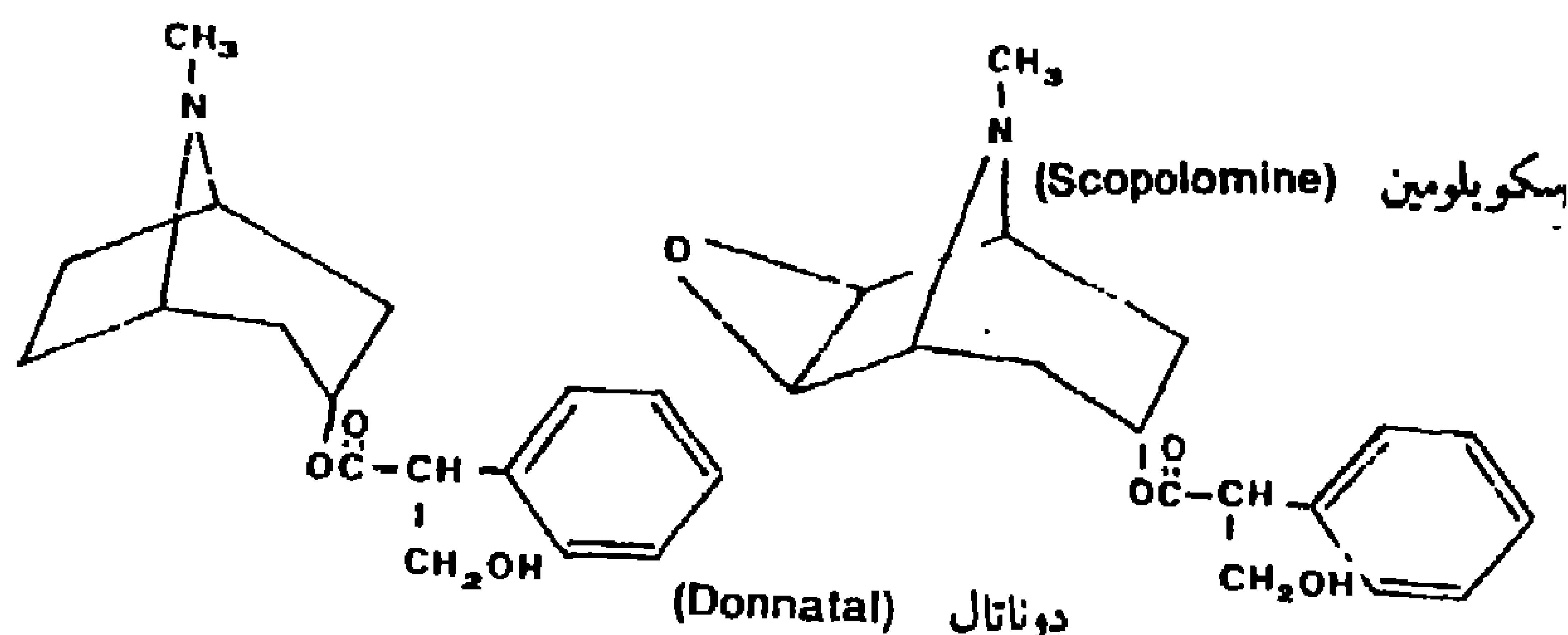
وهى كمياويات تؤدى للتخلص من التوتر(Tention) والقلـــق (Anxiety) دون التأثير على المخ حيث تتنافس مثــــل هـــذه الكيماويـــات مـــع مركـــب السيروتونين (Serotonine) و المفرز من الخلايا الحسيه بالمخ فى الفجـــوات البين خلوية لنقل الإشارات الحسية للخلايا المجاورة مثل سيربازيل (S erpasil) و مركب الكلوروبرومازين (Chloropromazine) .



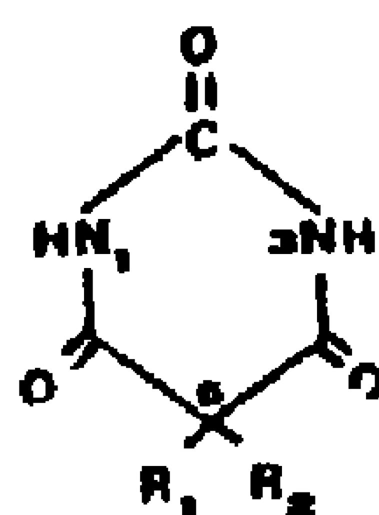
Serofonin

أما مركب دوناتـــال (Donatal) و مركـــب ســـكوبلومين (Scopolomine) فيتنافسا مع مركب الأستيل كولين (المفرز بالخلايا الحســـية علـــى مراكـــز الاستقبال المجاورة) حيث تزيد حلقة البنزين من قوة الأرتبـــاط بـــهما مـــع مراكز الاستقبال بالخلايا الحسية فتزيد من قوه الفعل المهدىء لها •





أما الكيماويات المنومة (Hyponotics) فهي مواد تؤدى لفقـــدان الحـــس العميق (تحذير عميق) والنعاس (Lethergy) ومعظمها مشـــتقات لحمـــض الباربيتيوريك (Barbituric acid) وتقوم بعملها من خلال الحـــد مـــن إفـــراز مركب الأستيل كولين فى الشق التشابكى ويزداد فاعليتها بزيادة طول السلسلة الجانبية (R_1 & R_2) و بإحتواء أحداهما أو كلاهما على روابط زوجيـــه كمـــا بالجدول التالى رقم (١٠-٢) :

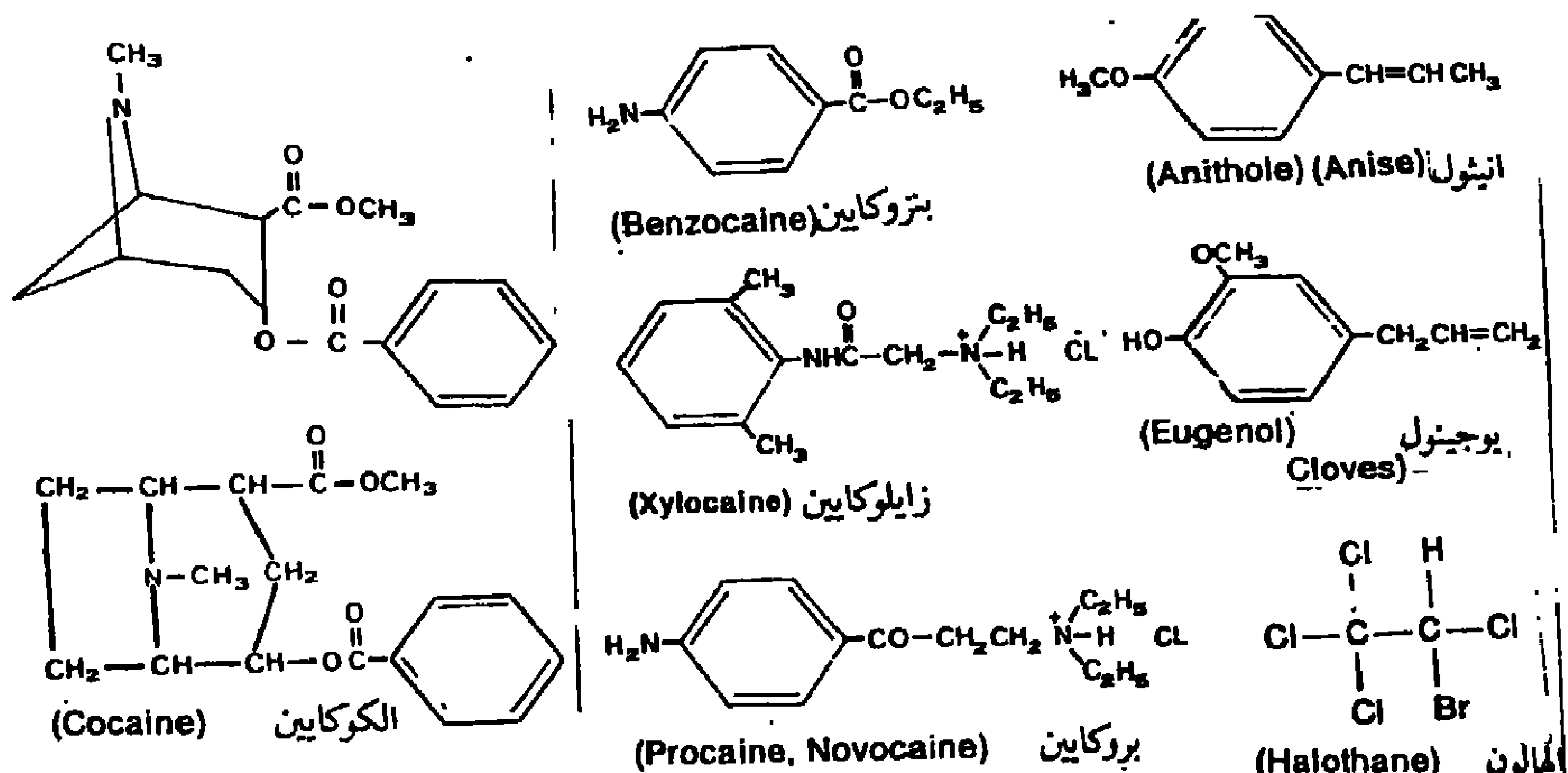


حامض البربتيوريك

جدول رقم (١٠-٢): التركيب الكيميائى لمجاميع السلسلة الجانبية (R1 & R2) :

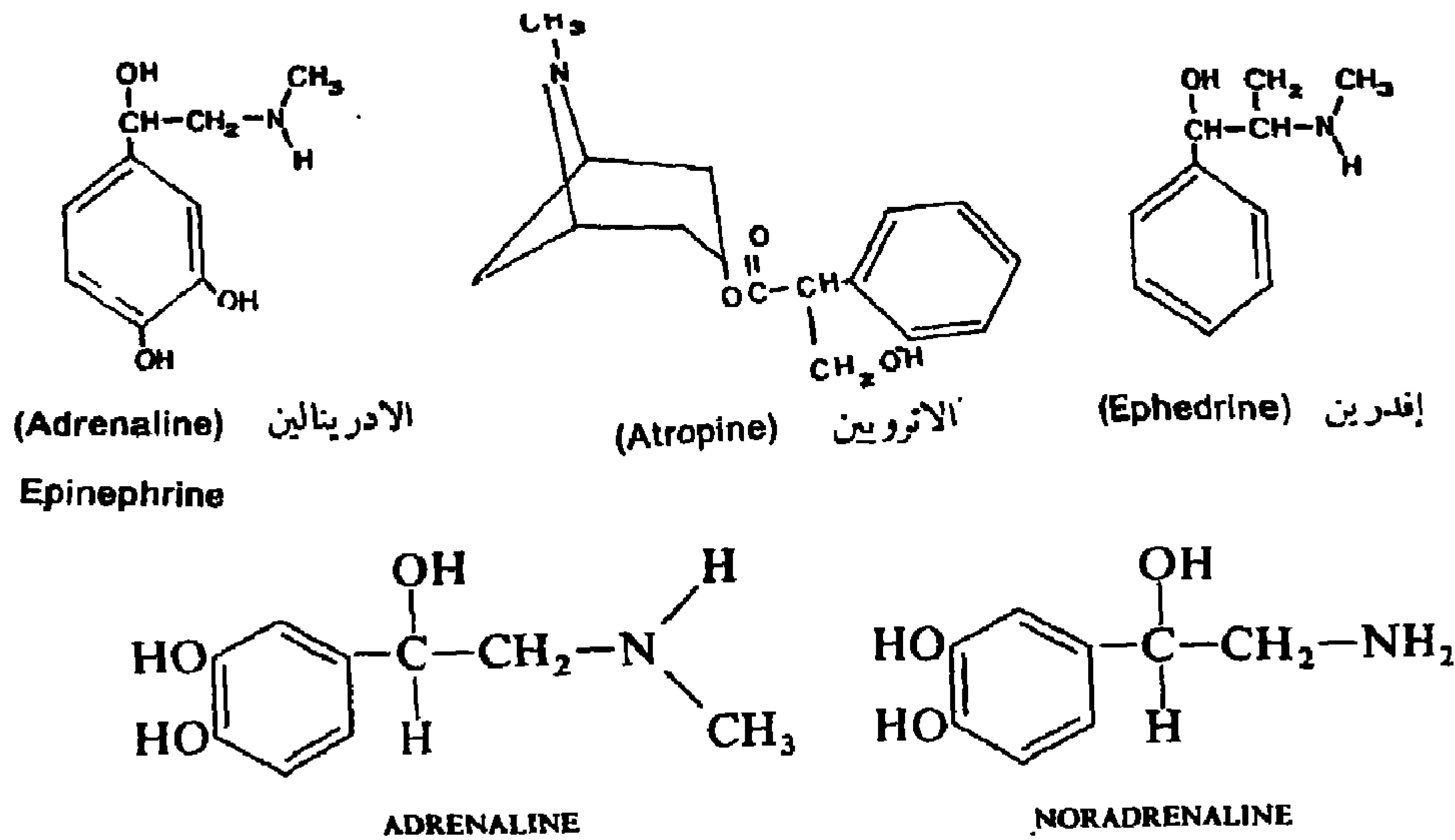
المركب		المجموعة R1	المجموعة R2
باربيتال	Basbtal	C_2H_5	C_2H_5
لومينال	Luminal	—	C_2H_5
بيوتاربتال	Butabarbital	$CH(CH_3)(C_2H_5)$	C_2H_5
أميلال	Amylal	$(CH2)_2CH(CH_3)_2$	C_2H_5
نمبوتال	Nembotal	$CH(CH_3)\ (C_3H_7)$	C_2H_5
سيكونال	Seconal	$CH(CH_3)\ (C_3H_7)$	$CH_2\text{-}CH{=}CH_2$

فى حين أن الكيماويات المخدرة تؤدى لفقد الوعى و إسترجاء العضلات ولكن لا تتدخل فى نبض القلب أو سريان الدم أو التنفس حيث تغير شكل البروتينات المفرزة للناقل العصبى (تكسير الروابط الهيدروجينية بالبرويتن فتقل عدد المراكز الفعالة المفرزة و المعدة للارتباط مع أيونات الكالسيوم المحفزة لإفراز الناقلات أو تخفض عدد المراكز الفعالة ببروتين الخلايا الحسية فينخفض تركيز الكالسيوم وينخفض بالتالى إفراز البروتينات الناقلة للسيال فلا تبلغ المخ فيفقد الوعى مثل المركبات التالية رموزها :



في حين تؤدى الكيماويات المضادة للإكتيئاب (Anti depressent stimulents) إلى إثارة الجهاز العصبى وتنشيط حيوية الجسم فتعيق النعاس :

- الأدرينالين (Adrenalinc) : يؤدى لزيادة ضغط الدم و ذلك من خلال تنشيط عضله القلب وتمدد العضلات الملساء بالرئة فيزداد أخذ الأكسيجين(فيؤدى لمواجهة الجهد عند الصدمات المفاجئة كالخوف)
- إفيدرين (Ephidrin) : فيقاوم النعاس ويقلل الشعور بالتعب .
- أتروبين (Atropine) : فيؤدى لإزاله تشجنات العضلات وتوسيع حدق العين ويستخلص من جذور نبات ست الحسن .
- الكافيين (Caffiene) : كمالموجود بالقهوة والشاى حيث يقاوم النعاس .

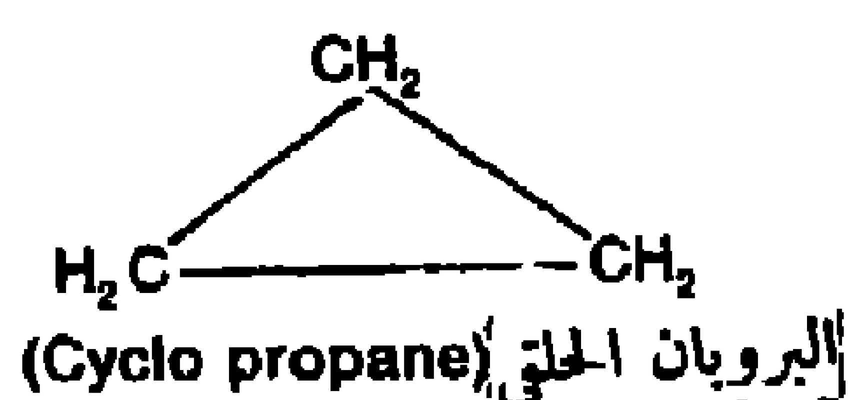


(Adrenaline) الادرينالين
Epinephrine
(Atropine) الاتروبين
(Ephedrine) إفدرين

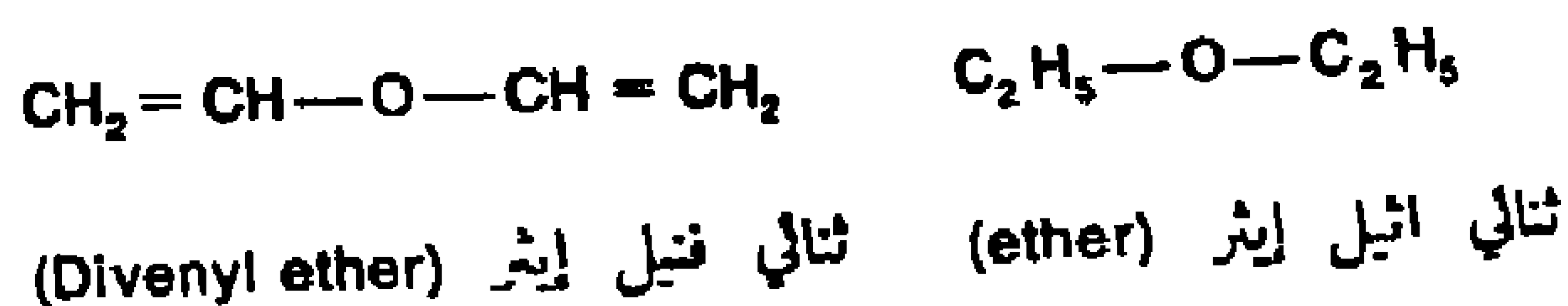
أما تأثير الكحولات كالإيثانول عندما يمتص بالأغشية المخاطية المبطنة للحلق والبلعوم و المعدة و الأمعاء حيث يصل في النهاية للكبد فيتأكسد في وجود المرافق الإنزيمى (NAD^+) إلى أسيتالدهيد و الذى يتأكسد بدوره إلى حمض أستيك ثم في النهاية إلى ثانى أكسيد الكربون والماء وطاقه .

والجرعات القليلة منه فاتحة للشهية (٠,١% بالدم) ومنشطة لأجهزة الجسم ومخففه للتوتر والقلق وموسعة للأوعية الدموية فينخفض ضغط الدم

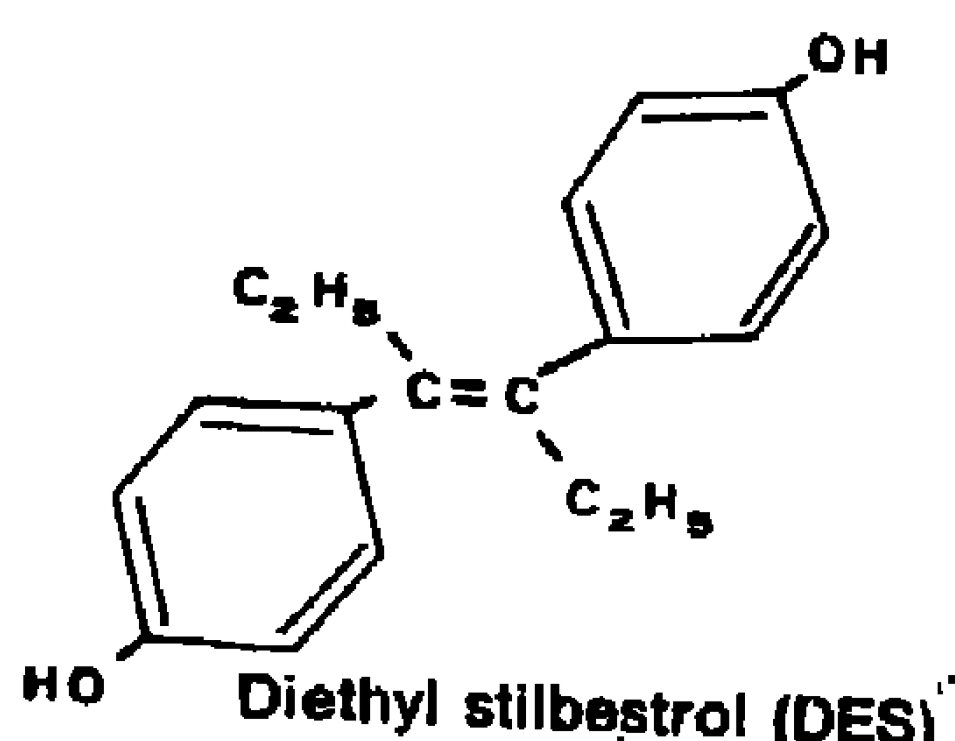
و بأرتفاعها إلى ٠,٣ % بالدم تؤدى لاضطراب وخلل عقلي وترنح بالخطوة (Ataxia) ورجفة و لعثمة بالكلام (Dysarthria) وعدم التركيز و صداع و حموضة و غثيان ثم غيبوبة (Comma) فالموت . أما التعرض المزمن للكحول فيؤدى إلى تليف كبدى (Hepats encephalopathy) بالأضافة إلى تلف غير عكسي بالجهاز العصبى المركزى .أما كحول المثيانول فبضعة ملليمترات تكفى للعمى وثلاثون ملليليترات تكفى للموت حيث يتأكسد لفورمالدهيد يتجمع بالعين ويتفاعل مع بروتين الشبكية والخلايا البصرية . و زيادة أكسدة الفورمالدهيد إلى حمض فورميك ترفع حموضة الدم فيؤثر على العديد من الإنزيمات وتعالج مثل هذه الحالات بتعاطي كحول الإيثانول لتتنافس جزيئاته مع جزيئات كحول الميثانول على أنزيم كحول ديهيدروجينيز المؤكسد للميثانول (Alcohol dehydrogenase) .



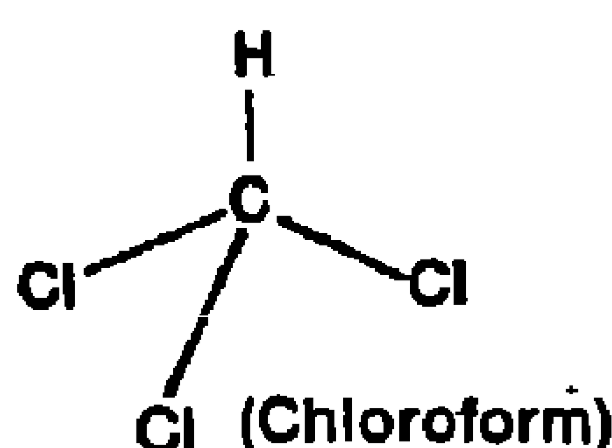
(Cyclo propane) البروبان الحلقى



(Divenyl ether) ثنائي فنيل إيثر
(ether) ثنائي اثيل إيثر



Diethyl stilbestrol (DES)



(Chloroform)

الباب الحادى عشر

أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز والسموم الفوسفورية العضوية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

أنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterase) :

يتكون إنزيم الأسيتيل كولين استيريز من سلسلة ببتديه يحتوى سطحها على موقعين نشيطين هما :

١. الموقع الإستراتى : الحفاز (Esteratic site) :

وهو الموقع المناظر للمجموعة الإســـترية ($-CO-CH_3$) للنــاقل(أســيتيل كولين) ويحمل شحنة موجبة (Possitive charge) . وهو الموقع المسؤل عـــن عملية الأستله (Acylation) حيث يرتبط بمجموعة الأسيتات ($-CO-CH_3$) بمـــادة التفاعل الأساسية للأنزيم (Substrate) ثم عن عمليات التحليل المائى لمجموعــة الأسيتات المأستلة للإنزيم حيث يستقبل البروتون المنفرد الحر من التفاعل .

ويتكون الموقع الإستراتى من المجاميع الدالة التاليـــة ، شـــكل رقـــم (١١-١) :

١-١- مجموعه هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض السرين :

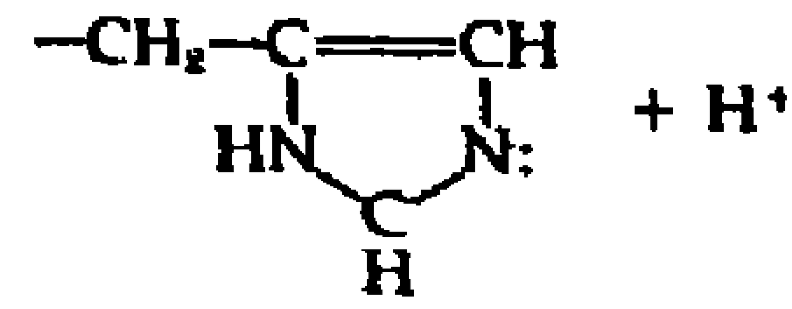
حيث ذرة الأكسجين بها ذات نيوكليوفيليه قوية وهو ما ينعكس على قيمة معدل التفكك (Dissociation constant : pK :> ١١) حيث تتطور وتتضح صفاتـــها بتأثير المجموعات الدالة بالأحماض الأمينية المجاورة على سطح الببتديد .

وترتبط مجموعة هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض الســـرين بمـــادة التفاعل الأساسية للإنزيم بالموقع الإسيلى ($-CO-CH_3$) فتحدث عمليـــة أســتلة (Acetylation) وينتج عنها جزيئى إنزيمى مأســـتل (Acetylated enzyme) أو ترتبط بنواة جزئيات السموم الفوسفوري العضوية برابطة المجموعة التاركـــة (Leaving group) فتثبط من خلال عملية الفسفرة (Phosphorylation) فينتج عنـــها إنزيم مفسفر (Phosphorylated enzyme) أو ترتبـــط بنـــواة جزيئـــات الســـموم الكرباماتية العضوية من خلال عمليه كربمة (Carbamylation) فينتج عنـــها إنزيم مكربم (Carbamylated enzyme .

١-٢- حلقه إيميدازول حمض الهستدين :

وهى حلقه الإيميدازول (Imidazol ring) المعلقة بالسلســـلة الجانبيـــة لحمض الهستدين (Histidine : His) .

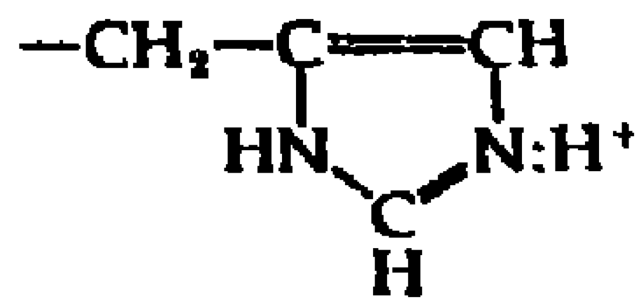
وتقوم الحلقة بتنشيط مجموعة هيدروكسيل حمض السرين لتساعد على حدوث عملية الأستلة حيث ذرة نيتروجين الحلقة ذات النيوكليوفيلية الكافية لدخول التفاعل .



above pH 7

Active ChE

حلقة إيميدازول نشطة(عند pH > ٧)



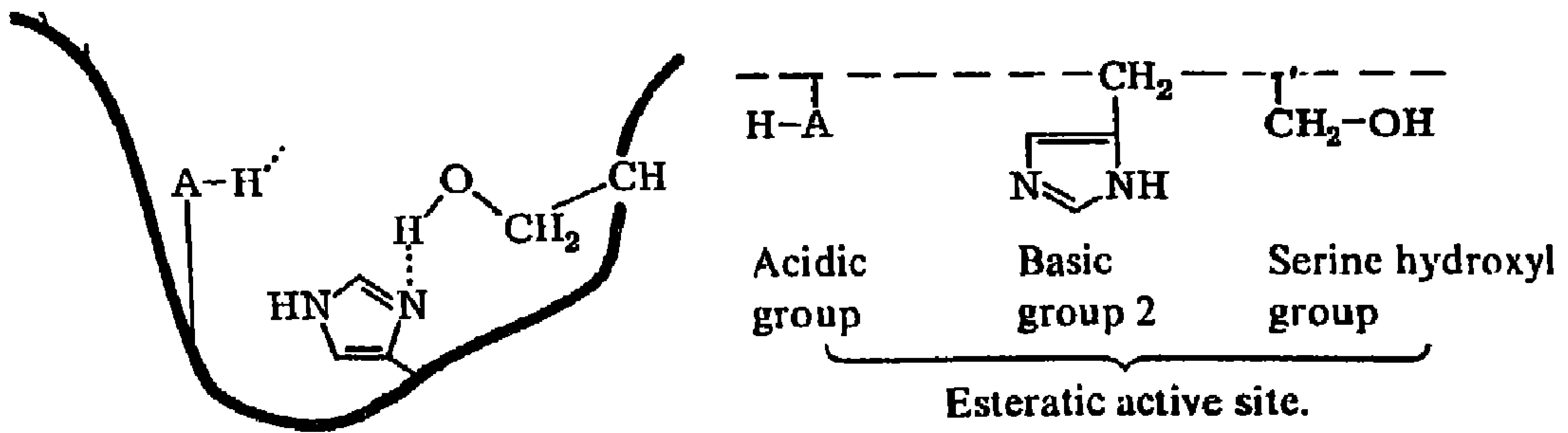
below pH 7

Inactive ChE

حلقة إيميدازول نشطة(عند pH < ٧)

١-٣- مجموعة كربوكسيل حامضية (Carboxyl group):

وهى مجموعة كربوكسيل حامضية لم يميز الحمض الأمينى المتصلة به لذا يرمز لها بالرمز (C-H) حيث ترتبط ذرة كربون مجموعة الكربونيل القطبية (Carbonyl group) مع الأكسيجين الموجود بمجموعة أسيتات الكولين ، شكل رقم (١١-١) .



شكل رقم (١١-١) : الموقع الإستراتي بسطح إنزيم الأسيتيل كولين استيريز

٢-الموقع الأنيوني (Anionic site) :

حيث توقع وجود هذا الموقع من قبل نتيجة الإرتباطـات والنشـاطات للجزئيات المشحونة والغير مشحونة من مواد التفاعل وسلسلة متشـابهاتها و المؤدية كمثبطات عكسية موجبة الشحنة ، شكل رقم (١١-٢) .

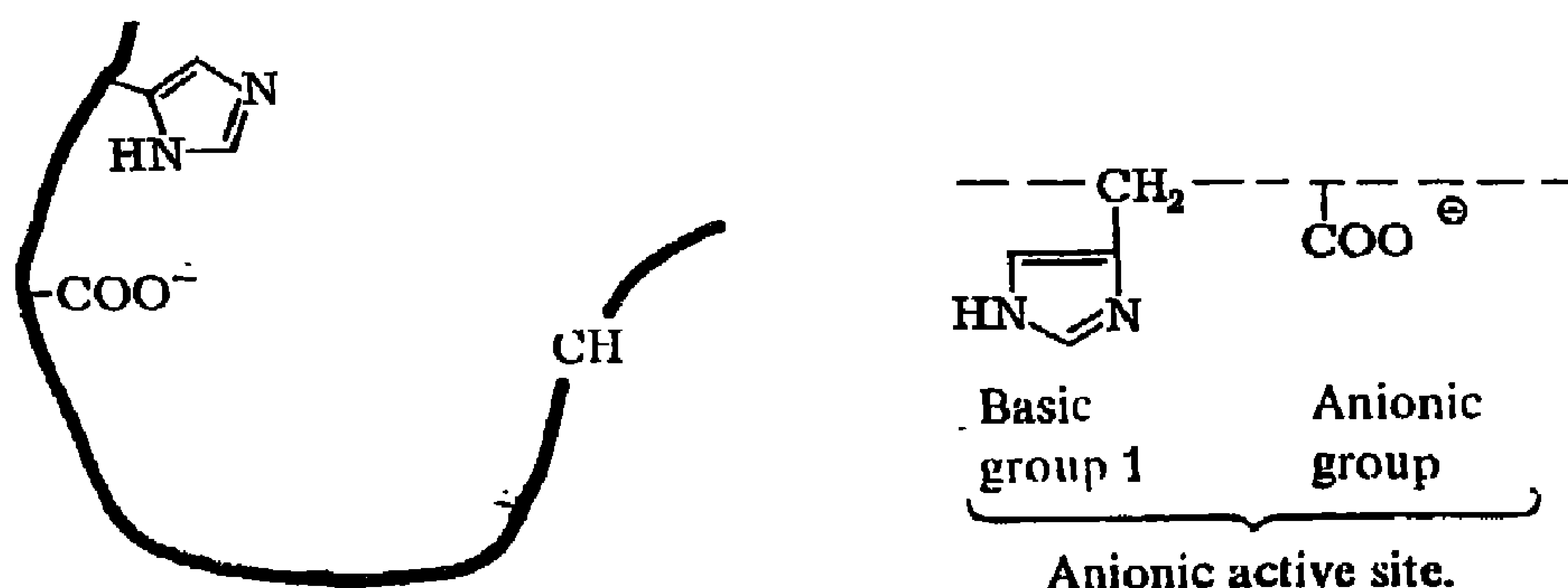
ويحمل هذا الموقع شحنه سالبة وهو المسئول عن توجيهـه (Orientation) و جذب (Attraction) و ربط (Binding) مادة تفاعلـة الأساسـية الأسـيتيل كولين من الطرف الكاتيونى حيث يرتبط هـذا الموقـع بـذرة النيـتروجين الرباعية (Quaternary nitrogen atom) بقوى كولمـب وهـى قـوى تجـاذب كهروإستاتيكية (Electrostatic Attraction forces) بين أيونين مختلفين فى الشـحنة فيميل إحداهما لفقد إلكتروناته فى حين يميل الآخر لإكتسابها حيث تلعب هـذه القوى دور هام فى التوجيه المتخصص (Specific orientation) لجـذب وربـط جزئيات السم نحو الشق الفعال بالمستقبل الحيوى و الذى غالبـا مـا يكـون سطح الإنزيم المحتوى على مجاميع متباينة متأينة لحد ما عنـد أس تركـيز أيون هيدروجين معين وتظهر أهمية هذه القوى بصفة خاصة مـع مركبـات الأكسيم (Oxime compounds) و التى تسارع على إستعاده نشاط الإنزيم بعـد فسفرته أو بعد كربمته .

فى حين أن قوى الإزدواج القطبى (Dipole - Dipole interaction) فـهى قوى تجاذب إليكتروستاتيكى بين جزئيات السم والمستقبل من خـلال الإزدواج القطبى- قطبى (المركزى) حيث أن إحدهما يكون غنى بالكثافة الالكترونيـة و الآخر فقير بها و بين جزيئى المستقبل (R eceptor) والحامل لنفس مركـزى الشحنتين لكنها متضادتان فى الإتجاه حيث يظهر التجاذب الإليكتروسـتاتيكى للجزئيات القطبية الأخرى ذات الشحنات المختلفـة المزدوجـة (+ ، -) و التى تميل لأن ترتب نفسها فتحد من الإثارة (الإهاجة) الحراريـة الناجمـة عن حركتها وذلك فى صفوف من الأقطاب ثنائية الشحنة المختلفة فى نفـس الوقت تكون متقابلة مع الأقطاب المخالفة فى الشـحنة بالمسـتقبل فيحـدث الازدواج القطبى وتكون قوته ٥ كيلو كالورى/ ١ مول حيث يحدث هذا النـوع من الارتباط خاصة بيـن جزئيـات السـموم الهيدروكربونيـة الكلورونيـة ومكونات الجبل العصبى : الوظيفة العصبية .

و يتكون الموقع الأنيوني ، شكل رقم (١١-٢) من المجاميع الدالـــة (Functional groups) التالية :

٢-١-حلقة إيميدازول الحمض الأميني هستدين (Imidazole ring) :
و هي حلقة الإيميدازول المعلقة بالسلســلة الطرفيـــة للحمــض الأمينـــي هستدين وهي حلقه قاعدية التأثير وتكون في صورتها النشطة عند تركـيز أس أيون هيدروجين (pH) أكبر من سبعة . وتقوم بتسهيل عملية التحليل المائي .

٢-٢-مجموعة الكربوكسيل الحامضية (Carboxyl group) :
وهي مجموعة الكربوكسيل المعلقة بالسلسلة الجانبية لحمض الجلوتـــاميك وهي مجموعه متأينة



شكل رقم (١١-٢): تركيب الموقع الأنيوني بسطح جزيئ الإنزيم

و جزيئى أنزيم الكولين إستيريز ، شكل رقم (١١-٣) إما أن يكون :

١-أنزيم أسيتيل كولين استيريز حقيقي:متخصص:أنزيم كرات الدم الحمــراء:
(Acetyl Cholinesterase : A.Ch.E) : True or Specific Acetyl Cholinesterase : Erythrocyte Acetyl Cholinesterase)

و ينتمى هذا الإنزيم لمجموعة إنزيمات كبيرة وهى مجموعة الإنزيمـــات المحللة و التى تقوم بالتحليل المائى من خلال كسر أو شـــق (Split) مـــادة التفاعل الأساسية له (Substrate) وهى الأسيتيل كولين .

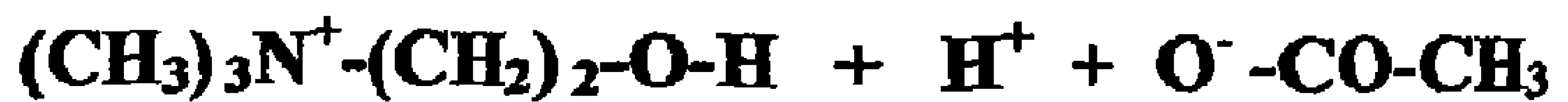
ويوجد هذا الإنزيم فى الأغشيه قبل وبعد الشبكية (Pre &Post synaptic) فى المادة الرمادية (Gray matter) بالنخـــاع وكـــرات الـــدم الحمـــراء وبموقـــع الإتصالات العصبية بالفقاريات (Vertebrate neuromuscular junctions) وتثبيطـــه هنا (Inhibition) يعنى موت الكائن الثدى .

ويقوم الإنزيم بتحليل مادة تفاعلة الأساسية وهي الأسيتيل كولين ســـريعا (عقب ملليثانيه) فى المقام الأول عن أى مادة تفاعل أخرى حيـــث يـــزداد معدل تحليله لها بزيادة تركيزها تدريجيا وحتى ٣ X ١٠ $^{-٣}$ مولر بعدهـــا ينخفض معدل تحليله لها تدريجيا لتثبيطه بها لهذا سمى بالإنزيم المتخصص (Specific Acetyl Cholinesterase) حيث يزال حمض الأسيتيك بالدم بينما الكوليـــن تؤخذ بالخلية العصبية و تسخدم لتخليق الأسيتيل كولين مرة أخرى .



$(CH_3)_3N^+-(CH_2)_2-O-CO-CH_3 \xrightarrow{\text{Acetyl Cholinesterase}}$

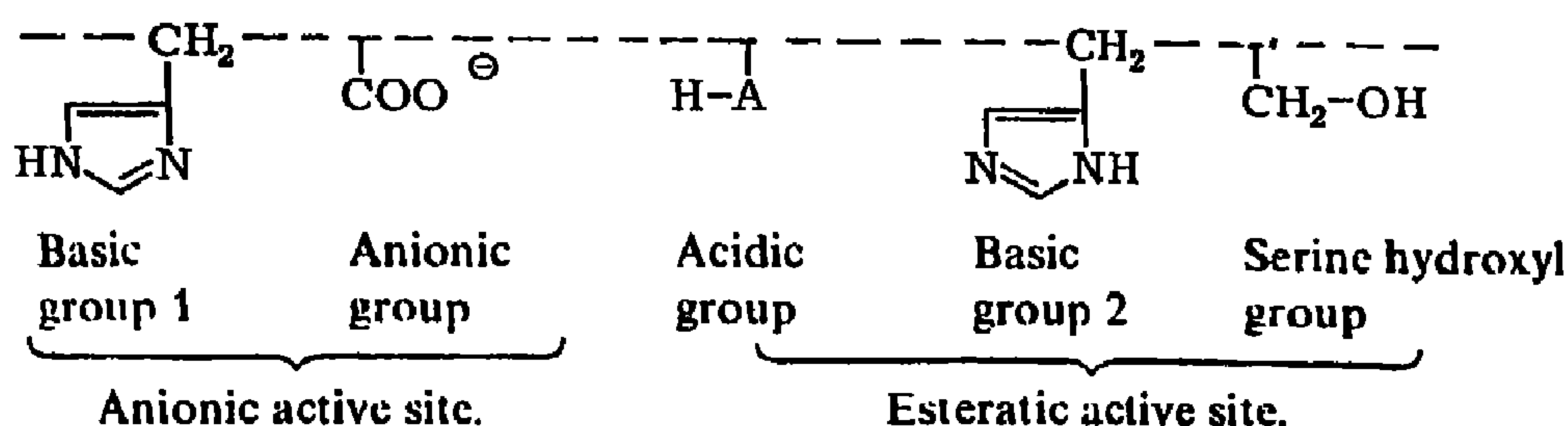
(A cetyl Choline : A.Ch.) أسيتيل كولين

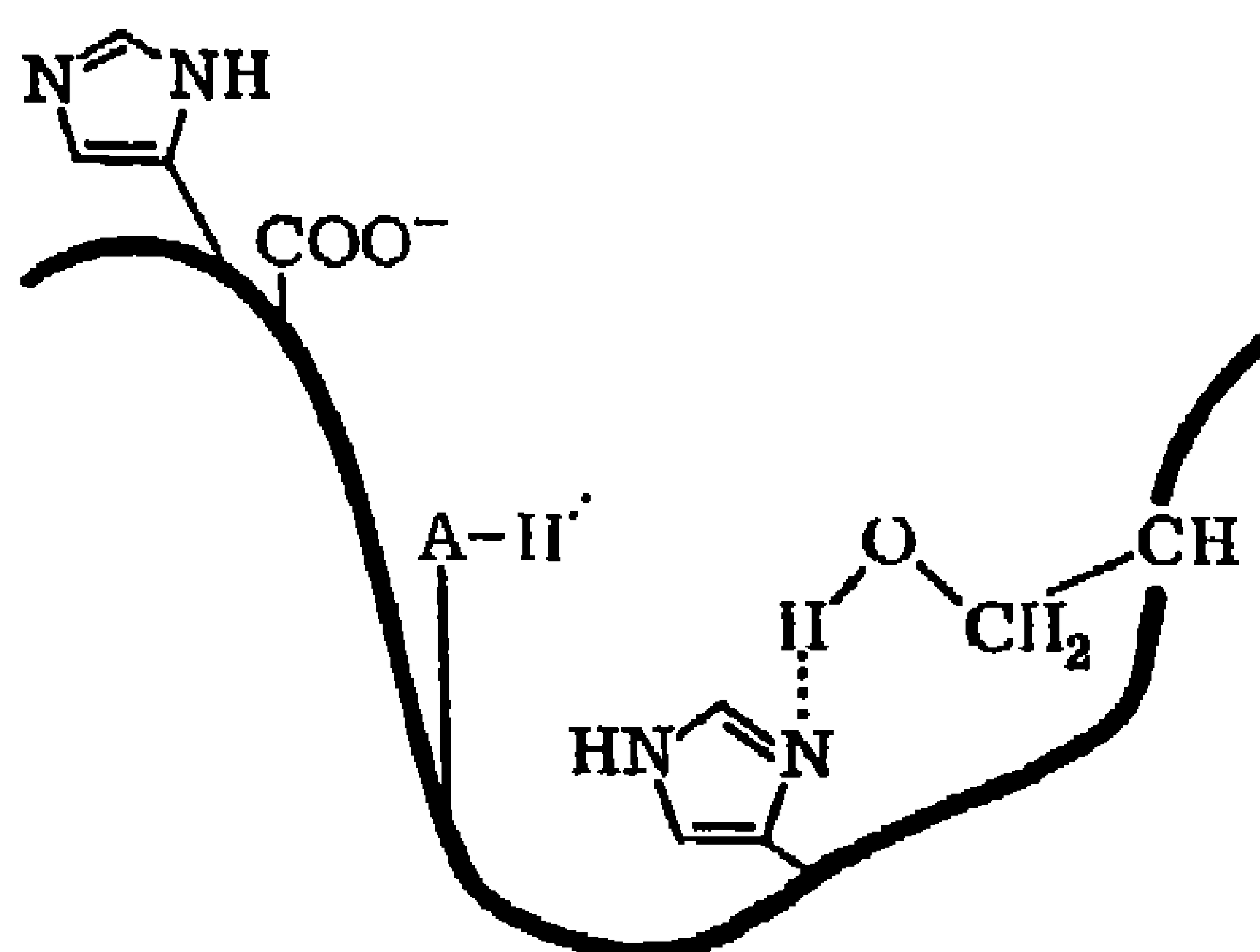


$(CH_3)_3N^+-(CH_2)_2-O-H + H^+ + O^- -CO-CH_3$

(Choline base : Ch-OH) قاعدة الكولين (Acetate) أسيتات

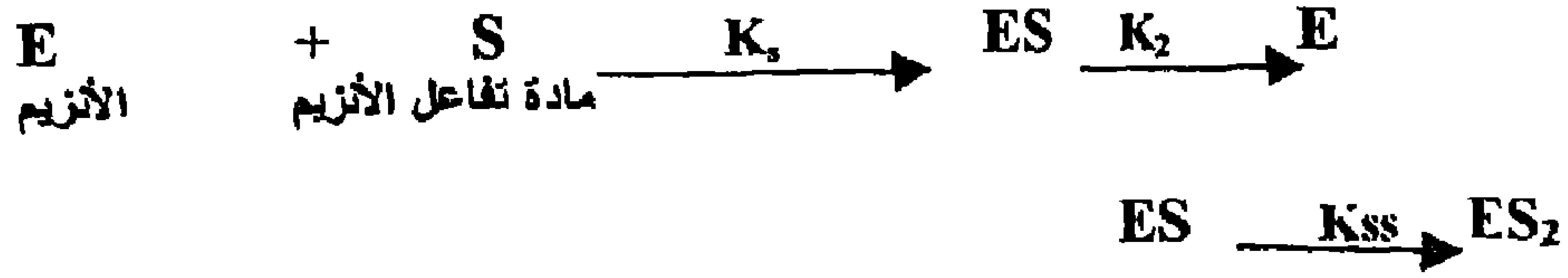
كما يمكنه تحليل الأستيل بيتا كولين (Acetyl B-Cholinc) و البيوتيـــل كوليـــن (Butyl Cholinc) و البيوتريــك كوليـــن (Butyric Cholinc) ولكـــن بسرعات أقل كذلك يمكن تحليل مادة تراى بيوتريل (Tris butyril) ولا يحلـــل مادة ميثيل بيوتريل .



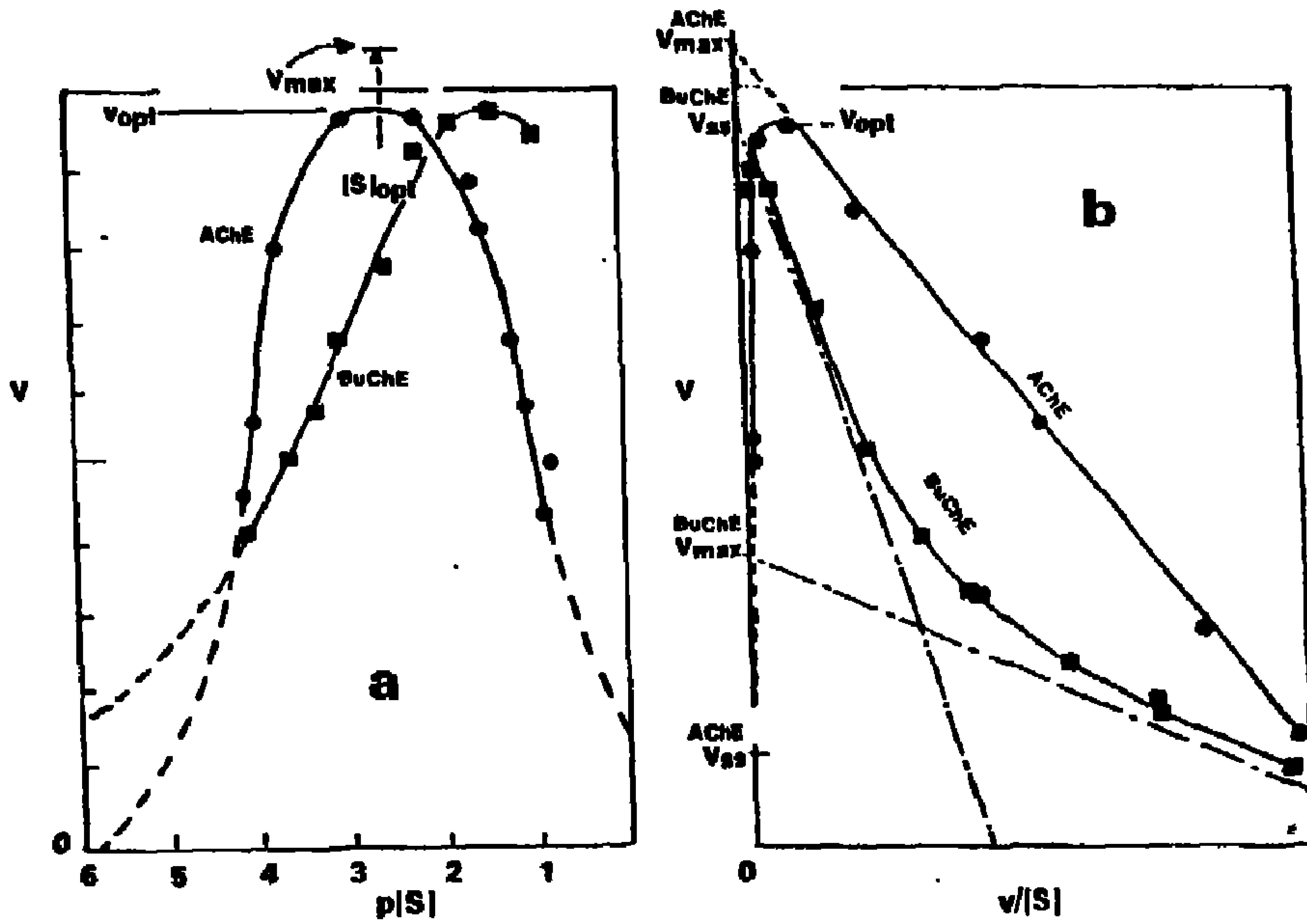


شكل رقم (١١-٣): المجموعات الدالة المكونة للموقعين الأستراتى والأنيونى بسطح جزيئ أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز

ويلاحظ أن سلوك نشاط الإنزيم فى تحليل مادة الأستيل كولين (مـــادة تفاعله) بكرات الدم الحمراء فى البداية يزداد بزيادة تركيز مـــادة التفـاعل حيث أفترض أن تكون الناتج الوسطى المعقد: معقد ميخائيل ومنتن (Michaeil & Menten complex) يتضمن تكوين ناتج وسطى معقد آخر وهو (ES_2) :



ويتوقع قيم لوغاريتم تركيز مادة التفاعل P (s) في مقابل سرعة التفاعل (V) نحصل على منحنى ناقوس متماثل شكل رقم (١١-٤)



شكل رقم (١١-٤):أ-منحنى تحليل مادة الأستيل كولين بإنزيم الأستييل كولين استيريز .(A. . Ch.E) و أنزيم البيوتريل كولين استيريز (Bu.Ch.E.)

ب-منحنى يمثل توقيع قيم V/(S) مقابل (V) لكلا الإنزيمين السابقين حيث: $V_{max} > A.Ch.E.V_{ss}$.

$V_{max2} < Bu.Ch.E.V_{ss}$

حيث :

$$V = V/1+K_s(S) + ((S)/K_{ss})$$

و بتفاضلها نحصل على :

$$d(V-1)/D(S) = K_s.d\,(s)^{-1}/(d(_s) + K_s^{-1}$$

$$V = V_{opt} . d(v^{-1})/ds = 0$$

$$(S)_{opt} = (K_s . K_{ss})^{-1/2}$$

$$V/V_{opt} = 1+ (K_s . K_{ss})^{-1/2}$$

حيث قياس :

V و K_s و K_{ss} ثوابت هامة كصفات مميزة لمادة التفـــاعل ويســهلوا وجود مقارنة كمية بين مادة تفاعل وأخرى .

وهذا الإنزيم هدف للمثبطات الإنزيمية مثل أفراد مجموعة الســموم الفوسفورية العضوية بعائلاتها المختلفة وكذلك مجموعة السموم الكرباماتية .

ويوجد هذا الإنزيم فى الجهاز العصبى المركزى فقط بالحشرات ولـهذا فمن الخطأ الذكر بأنة يوجد فى الإلتقاء العصبى العضلى و التى ربما تحتـوى على الناقل العصبى جلوتامات كذلك فقد ذكر وجوه فقط بعضـــلات حشــرة (Criket) .

٢ -أنزيم الكولين أستيريز الكاذب:الغير متخصص:البلازمى :

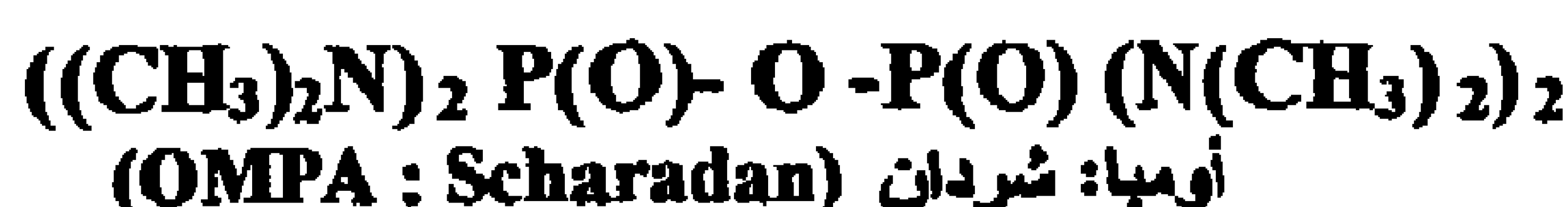
(Pseudo Cholinesterase : Non-Specific Cholinesterase : Plasmic Cholinesterase)

ويسمى هذا الإنزيم ببساطة بإنزيم الكولين اســتيريز (Cholinesterase) أو أنزيم البيوتريل استيرز (Butyryl esterase) .

ويوجد بالنخاع و بالمخ والبلازما أساسا والبنكرياس والكبد و الأنســجة العصبية والجهاز العصبى بالحشرات حيث يمنع الأسيتيل كولين من المــرور من عضو لأخر . و مادة تفاعلة الأساسية هى البيوتريل كولين ثــم البيوتيــل كولين و البنزويل كولين .

وتزداد سرعة تحليله لمادة تفاعله الاساسية وهى البيوتيل كولين ينقص تركيزها فأقصى نشاط تحليلى له يكون عند تركيز ٣×١٠ ^-٣^ مولر وزيادتها عن ذلك لا يثبط الإنزيم كما يزداد نشاطه بزيادة طول السلسلة الكربونية فهو أنشط على بيوتيرات الكولين عن الاسيتيل كولين .

وتثبيط هذا الإنزيم لا يؤدى لضرر واضح حيث يتم فى الغالب بدون أعراض تظهر الكائن ولكن مستوى التثبيط الحادث يعد كمعيار (Index) لقياس درجة التسمم حيث يتميز الإنزيم بشدة حساسيته لمركب الشردان أومبا: (Octa Methyl Pyro Phosphate : OMPA) بما يعادل ١١٣٠٠ مره قدر حساسية إنزيم الأسيتيل كولين استيرز الحقيقى المتخصص وتقل هذه النسبة إلى ٤٢٠٠ مره مع مركب ميبا فاكس (Mipafax) .







وتوجد أشكال متعددة للإنزيم الواحد و المسماه بالأيزوزيم (Isozymes) أو شبيهات الأنزيم و أمكن فصلها بالتفريد اللونى الدقيق الكهربي : الأليكتروفوريسس : (Electrophorasis) وقد يشار إليها بالأشكال الجزيئية العديدة (Multi molecular forms) فكل منها تحت تحكم جينى منفصل أكثر منه تجميع نتيجة طريقة أستخلاص معينه أو تجهيز معين ، وجميع هذه الأشكال تشترك فى صفاتها المساعدة (Catalytic) وتختلف فى درجة حساسيتها بالنسبة للمثبطات .

وتتأثر حركية (كينيتيكية)هذا الإنزيم من حيث سرعة تحليله لمــــادة تفاعلــه الأساسية بعدة عوامل منـــــها :

أس تركيز أيون الهيدروجين (pH-effect) حيث يتــــم التفـــاعل بالمحـــاليل المائيه للنظام الحيوى الأنزيمى نتيجة الإصطدام المتكرر لجزيئـــــات المـــادة (Frequency of collision) مع الماء و الذى يشغل الحيز الأكبر حيث تصطـــــدم جزئيات الماء مع روابط مادة تفاعله (الأسيتيل كولين) فتتفكك :

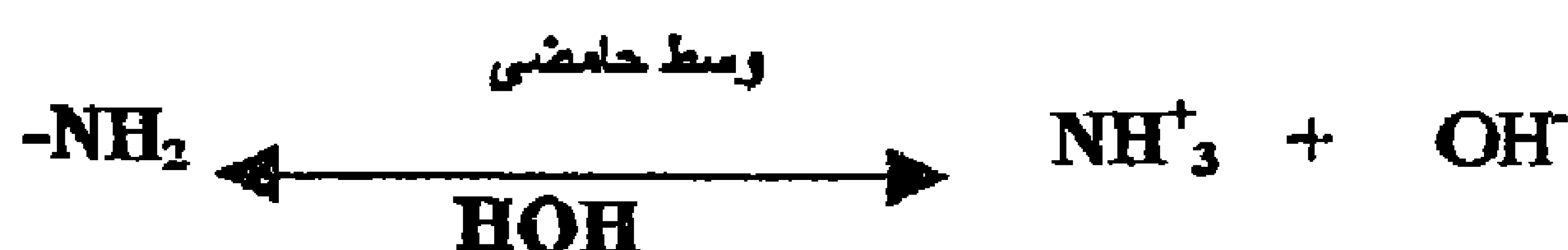


(A cetyl Choline : A.Ch.) أسيتيل كولين

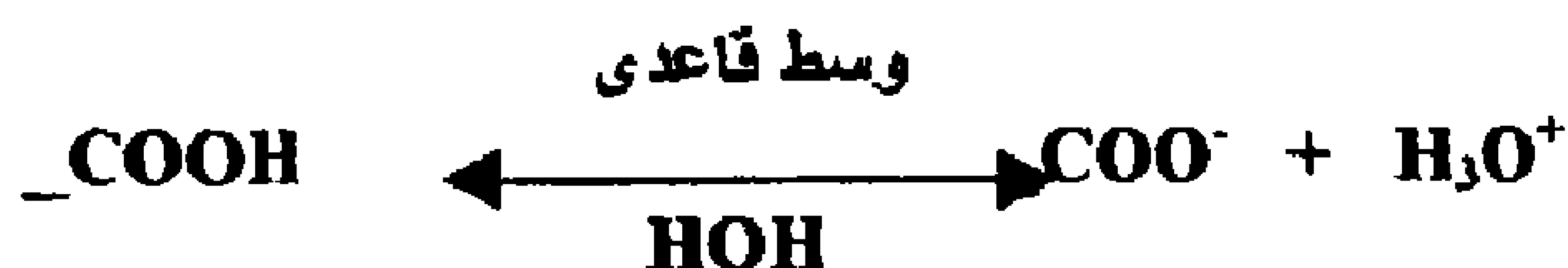


(Choline base : Ch-OH) قاعدة الكولين (Acetate) أسيتات

وتتوقف طبيعة الإنزيم البروتينية الكهربية بصفة رئيسية على طبيعـــة التركيب الكيميائى البنائى لها من أحماض أمينيـــة أمفوتيريـــة (Ampholytes) حيث تسلك فى الوسط الحامض سلوك القواعد فتتأين وهنا تكــــون مجـــاميع الكربوكسيل غير متأينة :غير متفككة (Un-dissociation) بينما تكون مجــــاميع الأمين فى صورة متاينة و تحمل شحنة موجبة :



بينما تسلك فى الوسط القاعدى سلوك الأحماض فتتأين : تتفكك مجـــاميع الكربوكسيل وتحمل شحنة سالبة :



وهذا ما يتيح لها قابليه الاتحاد مع مادة تفاعله (الأسيتيل كولين) حيث يكون الأنزيم نشط في مدى معين من تركيز أس أيون الهيدروجين و يسمى بالمدى الأمثل (Optimum limit) ، شكل رقم (١١-٥) و يرجع تأثيره إلي :

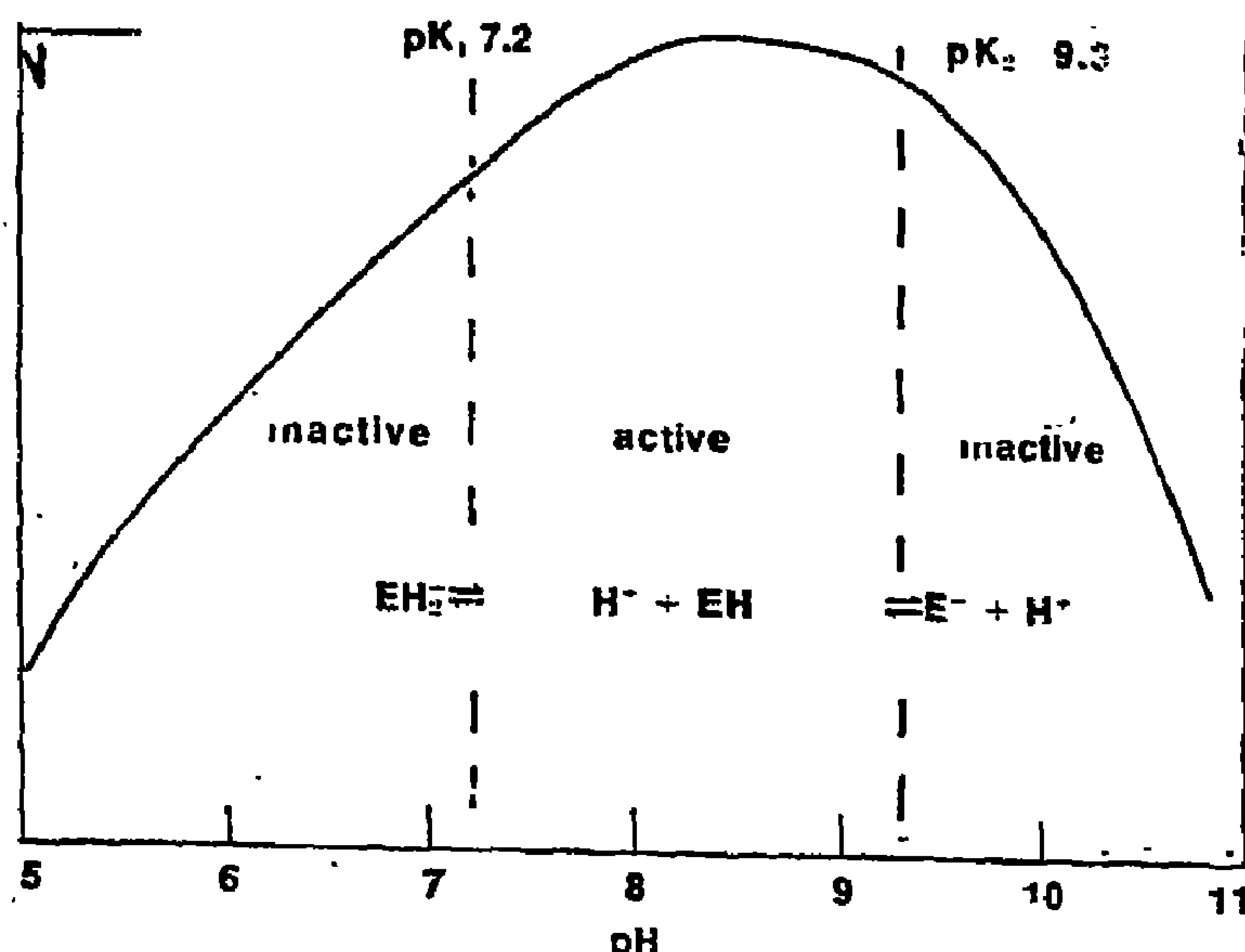
- السرعة القصوى (Max. velocity) لمدى التفاعل الأنزيمي .
- موائمة الأنزيم (Enzyme affinity) بين الأنزيم ومادة تفاعله الأساسية

بحيث يكون الإنخفاض في أي من الجهتين للمدى الأمثل لدرجة تركيز أيون الهيدروجين راجعا إلي :

- الانخفاض في درجة التشبيع للأنزيم بمادة تفاعله لحدوث تغير في تأين مراكزه النشطة
- أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني للأنزيم (Enzyme configuration)
- أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني لمنشطات الأنزيم
- أو لحدوث تأثير على مادة تفاعله .

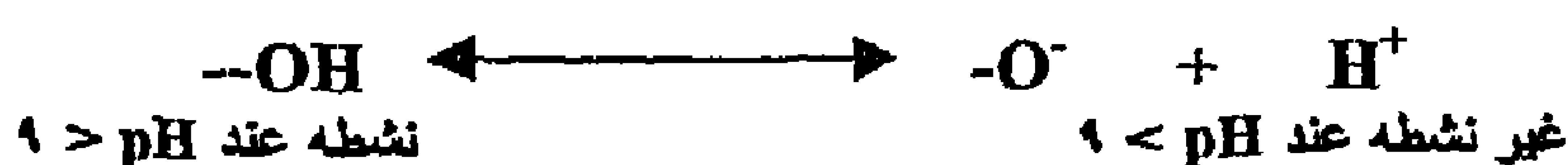
ومن هنا يمكن التغلب بعض الشيء على ذلك باستخدام تركيزات عالية من المادة المتفاعلة لتشبيع الإنزيم عند درجات تركيز أيون الهيدروجين المختلفة .

ويلاحظ أن منحنى تركيز أس أيون الهيدروجين لإنزيم البيوتيل كولين استيرز (Butyl Choline esterase : Bu.Ch. E.) يزداد في نفس مسار منحنى الأسيتيل كولين استيرز ولكن النشاط لم يبدأ في الإنخفاض حتى بعد حدود تركيز أس أيون الهيدروجين من ٩-١,٥ .



شكل رقم (١١-٥) : تحليل الأسيتيل كولين بفعل أنزيم الأسيتيل كولين استيريز كدالة لمستوى تركيز أس أيون الهيدروجين

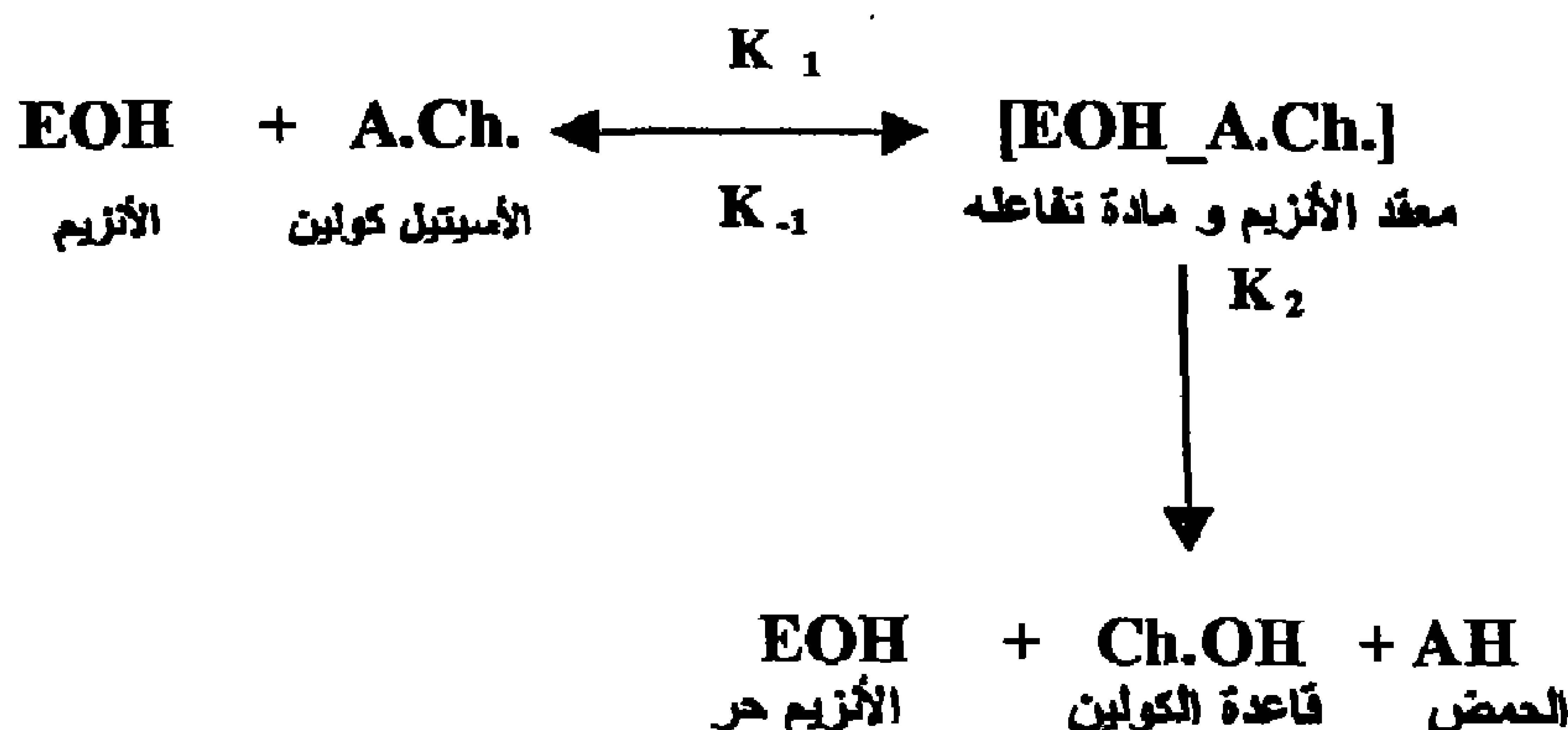
كذلك يوضح المنحنى تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين علـــى ســلوك المجموعات الدالة (Function groups) للأحماض الأمينية المكونة لسطح مواقــع الأنزيم فذرة الهيدروجين بالإنزيم تكون منتظمة لأن بعد وصولــها للدرجــة القصوى فى منطقة أس تركيز أيون الهيدروجين = ٨ فإن نشاطها ينخفــض مرة أخرى مشيرا إلى مجموعة متأينة لها ثابت معدل تفكك (pK_2) فى حــدود ٩,٣ و تتأين مجموعة الهيدروكسيل على بقايا الحمض :



كذلك تتوقف سرعة التفاعل الإنزيمى لحد كبير على درجة الحرارة (وذلك عند ثبات العوامل الأخرى) فتزداد سرعة التفاعل الإنزيمى للضعف أو الثلاثة أضعاف بارتفاع درجة الحرارة عشر درجات مئوية وذلك فى نطاق مستوى الحرارة المثلى واللازمة لتنشيط جزيئاته فتزيد من كمية الطاقة الحركية للجزيئات و بالتالى تزداد سرعة إصطدامها بمادة التفاعل .

والمنحنى التالى ، شكل رقم (١١-٦) يبين أن تأثير درجة الحرارة يكون فى أتجاهين :

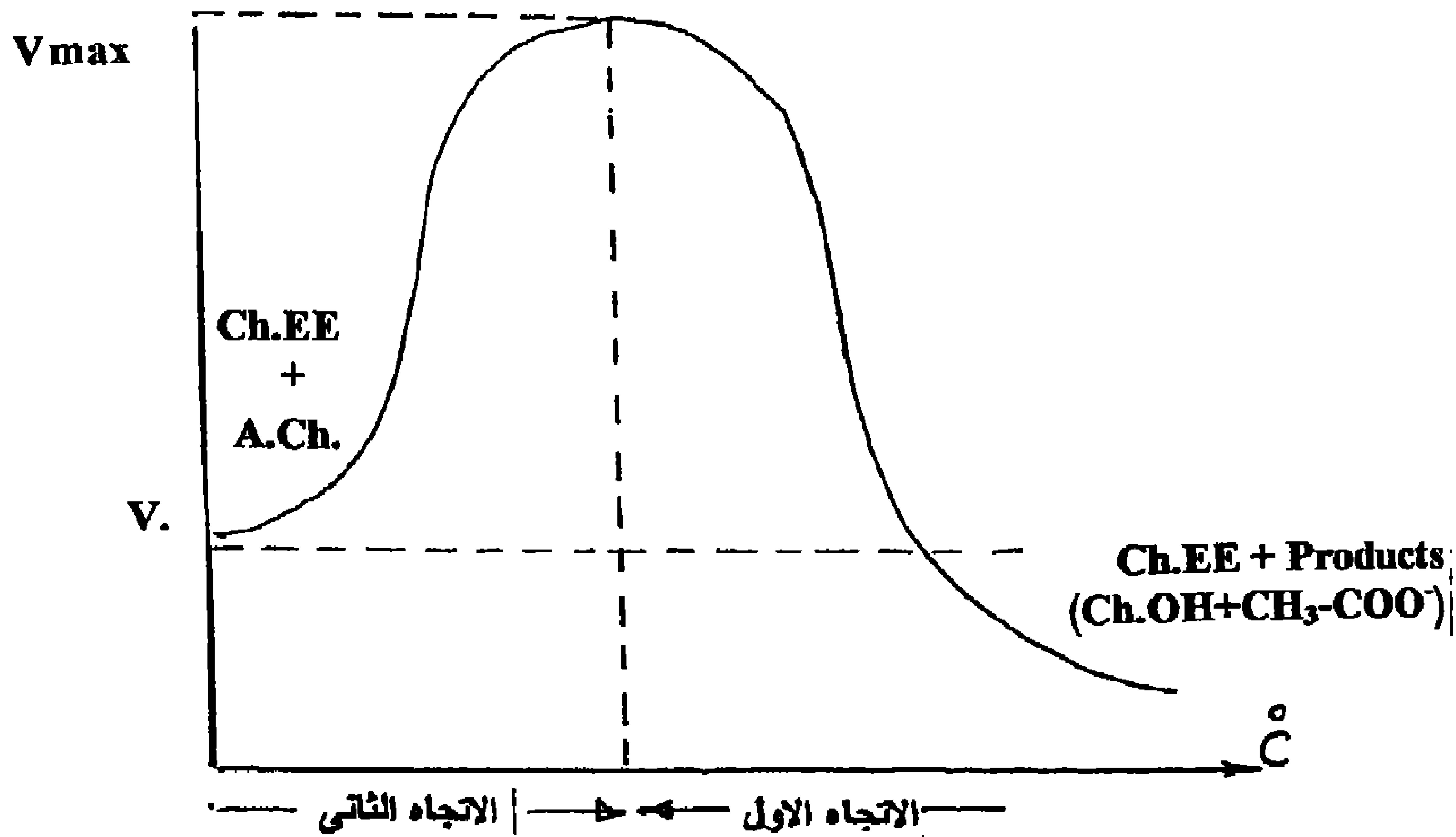
- الأتجاه الأول : حيث تؤدى زيادة درجة الحرارة إلى زيادة معدل تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين بملامسة الأنزيم فتبلغ ذروته نتيجة زيادة السرعة الأبتدائية (V.) تدريجيا بأرتفاع درجة الحرارة حتى درجة الحرارة المثلى (C Opt.) وبلوغ السرعة القصوى (V_{Max}) لتأثيرها على :
- زيادة موائمة الإنزيم لمادة تفاعله الأساسية أى على ثابت التفاعل



- سرعة تكوين المعقد الوسطى (Enzyme substrate complex) وسرعة تفككه وتحوله لنواتج تفاعل (قاعدة الكولين و الخلات) أى على معدل ثابت التفاعل (K_2) أى على سرعة تأين مكونات وسط التفاعل .
- و خلال المدى الحرارى الأمثل للإنزيم لا يحدث أى تأثير على معدل ثبات الإنزيم من حيث تكوينه البنائى البروتينى التكوين .
- تأثيرها على جاذبية الإنزيم للمنشطات الموجودة بوسط التفاعل .

• الأتجاه الثاني : حيث يؤدى أستمرار أرتفاع درجة الحـــرارة لنقــص معدل التفاعل تدريجيا حيث ينصب تأثير أرتفاعها عن درجة الحـــرارة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدى لزيادة فقـــده التدريجى للنشاط : الفاعلية الأنزيمية (Enzyme activity) .

ومعدل ثبات الأنزيم (Enzyme stability) حيث ينصب تـــأثير إرتفاعـــها عـــن الدرجة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدى لزيادة فقده التدريجى للنشاط (الفاعلية) . وتغير معدل ثبات الإنزيم يكون لحدوث تغيـــير فى الصفات الطبيعية لبروتين الإنزيم أى تشوة بروتين الإنزيـــم(Denaturation) لتفكك الروابط الهيدروجينية و التى تكسبه الشكل الفراغى المميز .



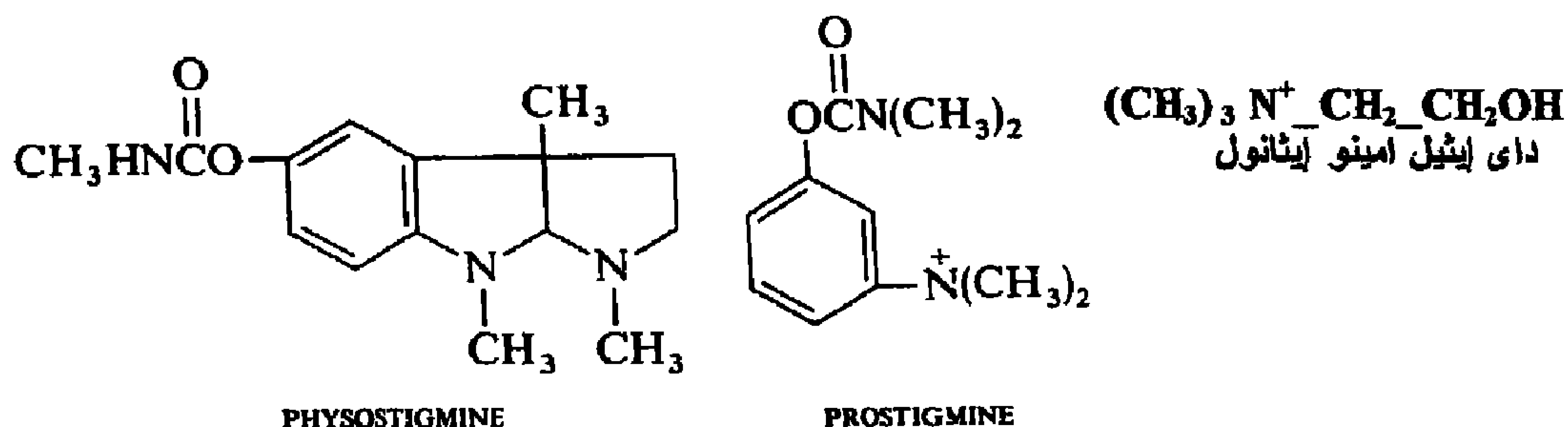
شكل رقم (١١-٦) : تأثير أرتفاع درجة الحرارة على تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين

وعليه فعند تثبيط الإنزيم (في وجود الإيزرين مثلا) كحمــض ثلاثــي البروتون حيث معامل ثابت التفكك له (pK_a) = ٨ و الشحنة الموجبة فيه تكون عند أس تركيز أيون الهيدروجين أقل من ٨ وهو ما يشــير لوجــود مركــز أنيوني بالأنزيم .

ولقد أختبر إرتباط سلسله متشابهة من المركبــات الأليفاتيــة و كذلــك الأمينات كمركبات أساسيه لتقدير التوزيع النسبى لقوى كولمب (Coulombic forces) مقارنه بقوى فان درفالس (Vander walls) بالموقع الأنيوني .

كذلك أستخدمت سلسلة مونو و داى و تراى و تترا ميثيل و التى تسـمح مساحة كل مجموعة ميثيل بالإرتباط ثم تقدير قيمة ثــابت الأتــزان المؤديــة لتثبيط تتنافس للأنزيم (K_I) .

ففى سلسلة الميثيل أمونيوم تنخفض قيمة (K_I) بزيادة عـــدد مجــاميع الميثيل وهو ما يشير لأن قوى إرتباط فان در فالس تساهم بــدو هــام فــى الإرتباط والأكثر من ذلك مجاميع الميثيل على الكولين. وبمقارنه قيمة (K_I) للصورة المعطية للبروتون بمركب داى ميثيل أمينو إيثانول على ذرة كربــون الأيسو أستر و كحول الأيسو أميل فان الإسهام يعزى لقوى كولمب فــالصورة المشحونه للداى ميثيل أمينو إيثانول أنشط ٣٠ مــرة قــدر الصــورة الغــير مشحونة للايسو أميل وهو ما يفترض فيه وجود شحنة سالبة .

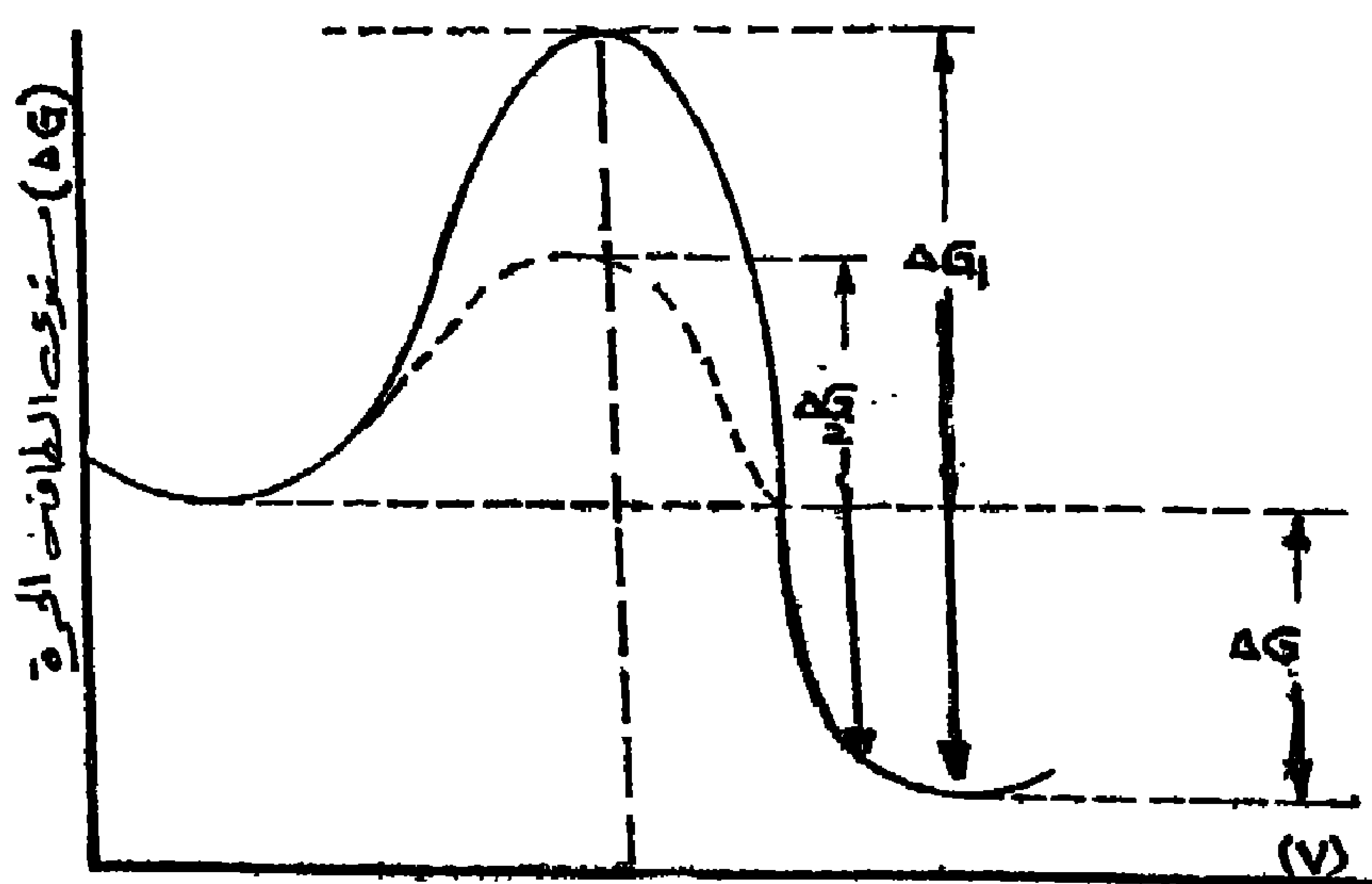


حيث أن تأثيرها هو محصلة تأثيرها على المراحــل المختلفــة للتفــاعل الإنزيمى .

ويؤدى وجود الإنزيم فى وسط تفاعل التحليل المائى للأستيل كولين شــكل رقم (١١-٧) إلى خفض طاقه التنشيط اللازمة لتحليل الأستيل كولين وتكوين

المركب الوسطي المعقد و سرعة التفاعل هنا لا تكون طردية ولكن تصل أقصاها عند تحول جميع جزيئات الإنزيم و الأستيل كولين إلى معقد وسطى أى أن وجود الإنزيم هنا لا يغير من ثابت الأتزان الكيميائي و المعتمد هنا على معدل التغير في الطاقة الحرة (ΔG) للمادة الأساسية للتفاعل وحيث أن قيمة الطاقة الحرة ثابتة ولم تتغير سواء في وجود الإنزيم أو في عدم وجوده فالإنزيم هنا لم يغير من ثابت الأتزان و إنما يخفض من كمية الطاقة اللازمة للتنشيط بمقدار($\Delta G_2 - \Delta G_1$) ، شكل رقم (١١-٧) .

وعند ثبات تركيز مستوى الإنزيم مع تغير تركيز الأسيتيل كولين وتمثيل ذلك بيانيا للحصول على منحنى تقدمي ذو مرحلتين (هزلولي Hyperbolic) شكل رقم (١١-٨) ، ففي بداية التفاعل تتحد جزئيات الإنزيم بالأسيتيل كولين لتكوين العقد الوسطي حيث تتناسب سرعة التفاعل طرديا مع تركيزاتها المنخفضة ، و بزيادة تركيزها تزداد سرعة التفاعل تتدريجيا (المرحلة الأولى وهي تفاعل من الدرجة الأولى حيث تصبح جزيئات الإنزيم



شكل رقم (١١-٧) : أثر وجود وعدم وجود الإنزيم على الطاقة اللازمة لتحلل مادة الأستيل كولين

مشبعة بالاسيتيل كولين ويصل التفاعل لأقصى سرعة (V_{Max}) وهنا يكـــون معدل سرعة التفاعل هو إختفاء مادة الأسيتيل كولين :

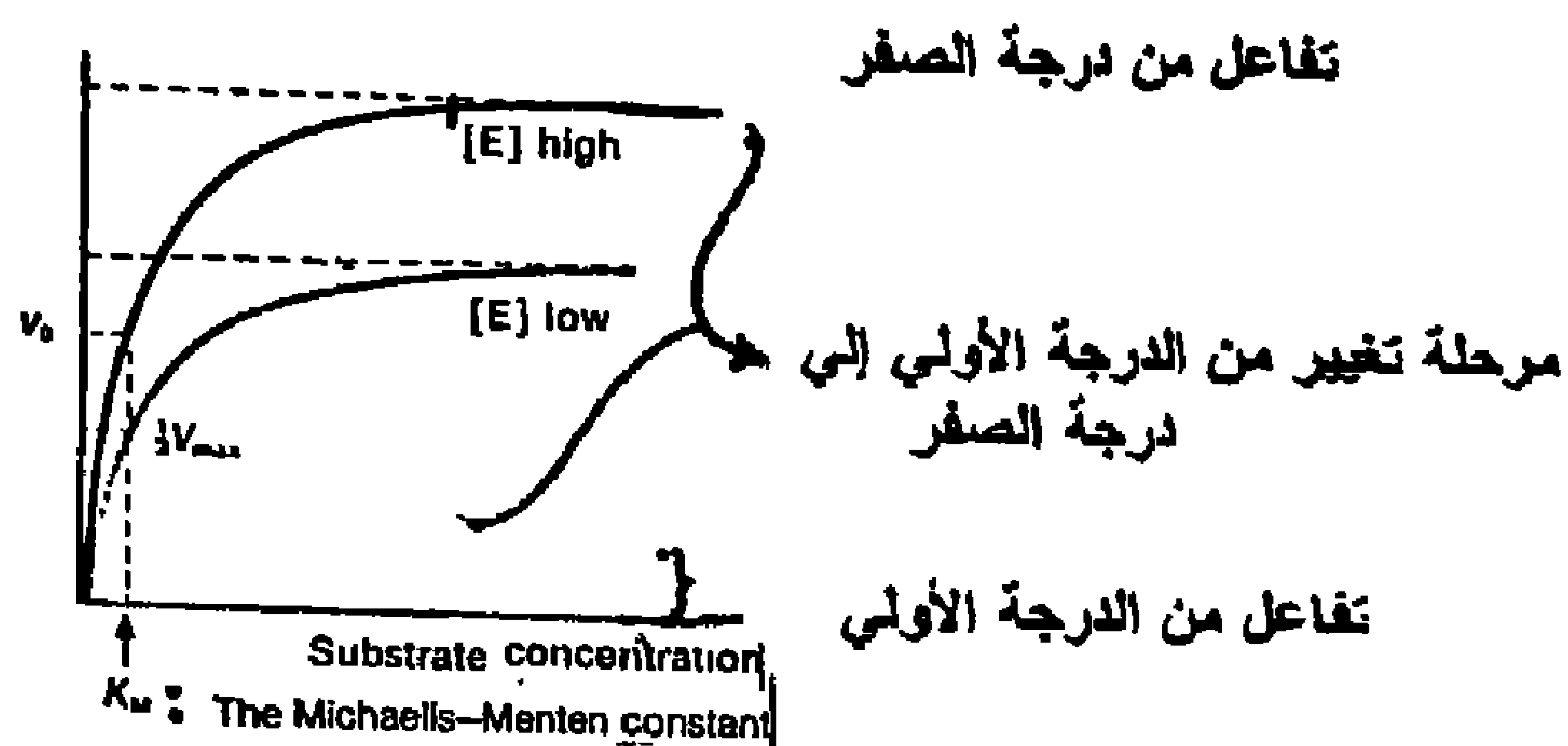
$$V=d(A.Ch.)/dt$$

وبعد وصول المنحنى لسرعته القصوى فان أى زيادة فى تركيز الأسـتيل كولين يؤثر على التفاعل ويصل لمرحلته الثانية وهو تفاعل من درجة الصفـر (Zero Order Reaction) و إنخفاض سرعته ترجع لتكوين مركب وسطى غـير فعال أو لا لإرتفاع الأسيتيل كولين وانخفاض الماء بوسط التفـــاعل . و يتـم تحويل المنحنى لخط مستقيم بأخذ مقلوب قيم معادلة الخـط المسـتقيم وذلـك بتوقيع قيم 1/(S) مقابل 1/(V) ومنه نجد أن :

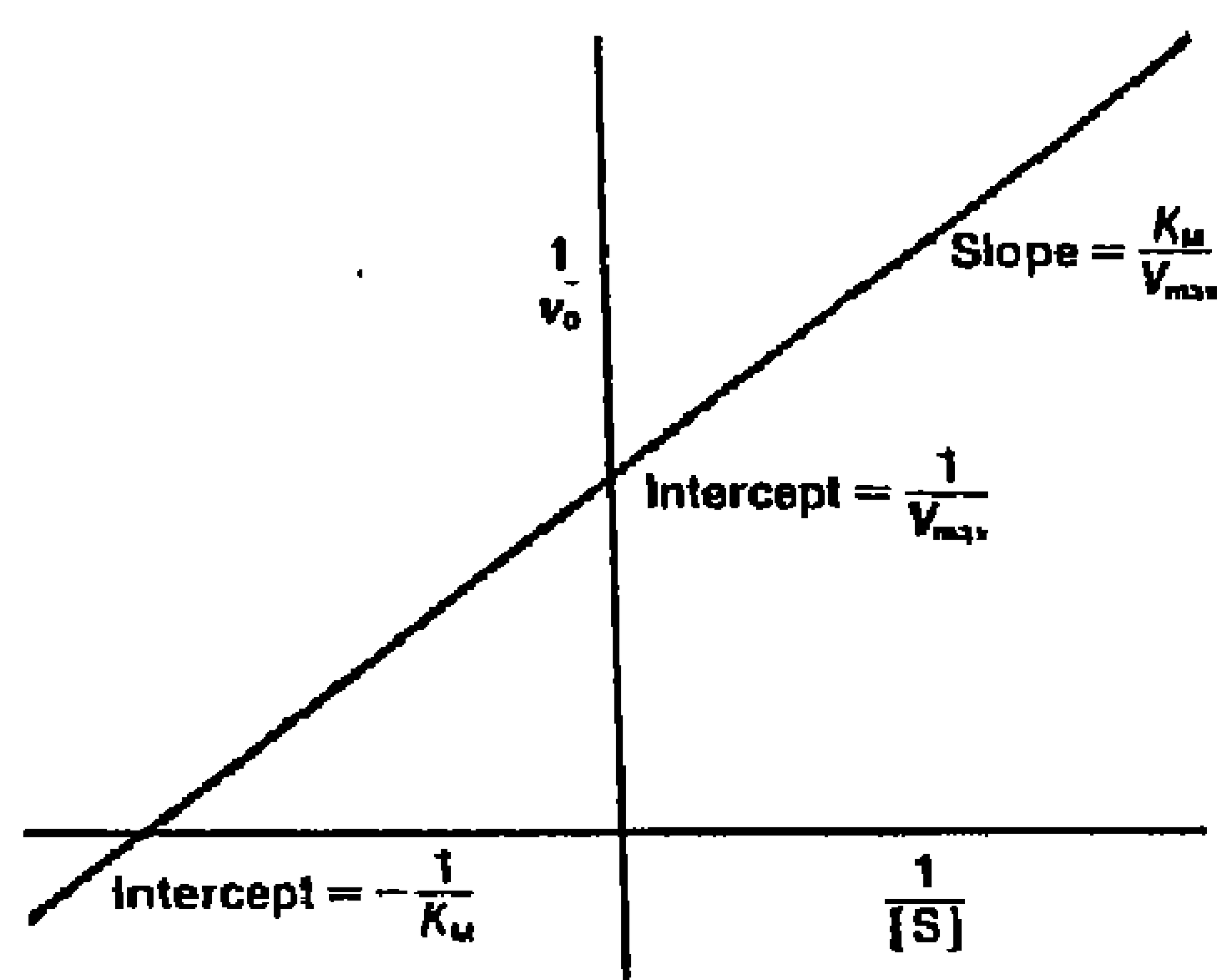
$$1/V = K_m/V_{max} + 1/ V_{max}$$

أو باستخدام طريقة (Hanes) وذلك بضرب معادلة (Line Weaver) x (S) فنحصل على المنحنى (ج) وذلك بتوقيع قيم (S) مقابل قيم (S/V) ومنه نجد أن :

$$V/S = K_m/V_{max} + S/ V_{max}$$



منحني تقدمي (هزلولي) ذو مرحلتين



منحني ناتج من توقيع قيم (1/S) في مقابل قيم (1/V)
(Lineweaver-Burk plot)

<u>شكل رقم (١١-٨)</u> : منحني تحليل مادة الأسيتيل كولين بأنزيم الكولين استيريز

وعند وجود تركيز عالى من الأسيتيل كولين فانه يثبط الإنزيم حيث يفترض مكان نشط به (موقع أنيونى) والتفاعل مع مركب وسطى أسيلى (Acyl intermediate) فإن هناك تفسيران لحدوث عملية التثبيط :

- أحتمال إرتباط جزئيات مادة التفاعل مع مجموعه الأستر بالموقع الإستراتى .

و أحتمال إرتباط جزيئى آخر من مادة التفاعل مع مجموعة بالموقع الأنيونى من خلال ذرة النيتروجين الرباعية .

وهنا يكون الناتج الوسطى المعقد الخاص [EOH_A.Ch.] يتضمن تكوين ناتج وسطى معقد آخر هو $[EOH_A.Ch.]_2$ غير نشط :

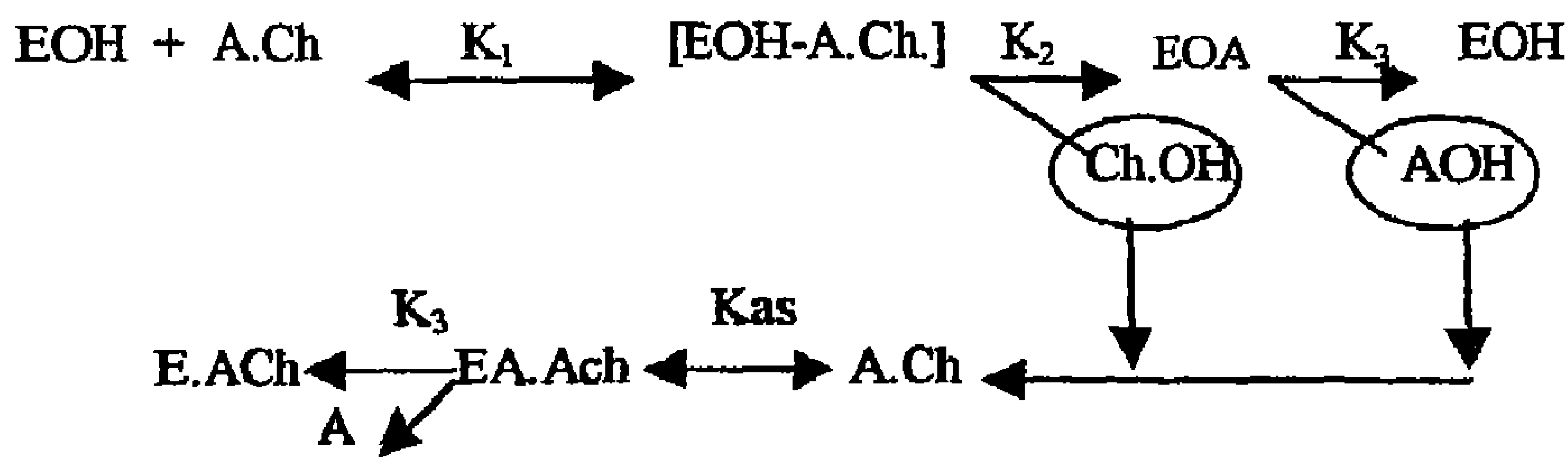


$$EOH + A.Ch \longleftrightarrow [EOH\text{-}A.Ch.] \xrightarrow{K_2} EOH + Ch.OH + AH$$



$$[EOH\text{-}A.Ch.] \xrightarrow{K_{ss}} [EOH\text{-}A.Ch.]_2$$

- إفترض تكوين معقد وسطى إنزيمى وهنا فأن الاحتمال الثانى يتضمن أرتباط جزيئى ثانى من مادة الأسيتيل كولين بواسطة ذرة النيتروجين الرباعية الموجبة بالموضع الأنيونى الناتج بالإنزيم المأستل أى يتكون : [EOH-A.Ch.]



والمعقد المتكون الأخير يتحكم فيه ثابت التفاعل (Kas) وهو غير نشط عندما تكون (a) و(k_3) تساوى صفر : أى أن التفاعل يتبع معادلة ميكـــائيلس اذا كانوا قيمة (K_m) ثابتة عند قيم مختلفة من (V) (S) وكلما صغرت قيمـــة (K_m) زادت الموائمة الإنزيمية لمادة تفاعله أو للمثبط ٠

أما من حيث تأثير مستوى تركيز أنزيم الأسيتيل كولين اســتيرز (Enzyme concetration) على حركيات التفاعل الإنزيمى الذى يلامسه ، فتتناسب سـرعة التفاعل طرديا عندما يكون تركيز الإنزيم أقل بكثير من تركيز مادة الأسـيتيل كولين ، فعندما يكون تركيزه عالي فانه يبدأ فى تحليلها عن تركيزات مرتفعـة من الإنزيم . ويلاحظ ثبات قيمة السرعة الابتدائية للتفاعل (V.) مـــع زيـادة تركيز التفاعل عند مدى معين وذلك لتشبيع الإنزيم بمادة تفاعله وعليه فـــأى زيادة فى تركيز مادة التفاعل لا يقابلها زيادة في الســـرعة (V.) . فتركـــيز الإنزيم الحر عند مادة تفاعله $[S] = ٥ \times ١٠^{-٣}$ ضئيل جداً ويمكن إهمالـه لان جميع جزيئات الإنزيم تكون في الصورة (ES) وتكون الكمية الكلية لنواتـــج التفاعل خلال الخمس دقائق الأولى عندما تكون تركيز التفـــاعل $[S] = ٢ \times ١٠^{-٣}$ حيث تكون هذه القيمة منحصرة بيـــن ٥×١٠^{-٤} و ٥×١٠^{-٣} وعليـــه يكون :

$$V_{\circ} = V_{max} = 0.25$$

وعليه يسير التفاعل خلال الخمس دقائق بدون تغير ملحوظ فى تركـــيز مادة التفاعل وعليه تكون النواتج $٥\times٠,٢٥ = ١,٢٥$ ميكرومول /ملـــل و إذا ما زاد تركيز الإنزيم بمقدار ٤ مرات فستكون قيمة :

- km: ثابتة لا تتغير لأنها لا تعتمد على تركيز مادة التفاعل [S]
- V_{max}: $٠,٢٥\times ٤ = ١,٠$ ميكرومول /ملل لأن تركيز الإنزيم زاد بالتفاعل ٤ مرات :
- (V.): $V_{max} \times ٥ /٥ + km = ٥\times١٠^{-٦}\times١/٥\times١٠^{-٦} + km$

ومنها يمكن التعرف على قيمة Vmax و km من الرسم الموقع (Line Wever Burk) فعلى سبيل المثال عند تفاعل أنزيم الأسيتيل كولين استيريز مع

الأسيتيل كولين وفي وجود مثبط قوى فوسفورى عضوى ٢.٢×١٠$^{-٤}$ حيث تركيز الإنزيم ثابت وفى وجود أو عدم وجود المثبط .

كما سبق يكون التفاعل تنافسى :إذا زادت قيمة km مع ثبات قيمةVmax

و يكون التفاعل غير تنافسى: إذا إنخفضت قيمة Vmaxمع ثبات قيمةkm

وعليه تكون قيمة

$$K_I = \{ [I] / [K_I] + 1 \}[1/V_{max}]$$

أى أن :

$$[I] / [K_I] +1 = 1/-K_m$$

ويمكن حساب تركيز Es_2 Es_1 لمعقد الإنزيم و مادة تفاعله بمعادلة شيرمرن

جدول رقم (١١-١) : تأثير تغير تركيز مادة التفاعل على حركية الأنزيم

تركيز مادة التفاعل (S) مول /ليتر	السرعه الابتدائيه (V..) : ميكرومول/د	السرعه الابتدائيه(V..) : ميكرومول/د
١×١٠$^{-٤}$	٢٨	١٨
١,٥×١٠$^{-٤}$	٣٦	٢٤
٢,٠×١٠$^{-٤}$	٤٣	٣٠
٥×١٠$^{-٤}$	٦٣	٥١
٧,٥×١٠$^{-٤}$	٧٤	٦٣

فاذا كانت S_1= ١٠$^{-٢}$ ميكرومول

S_2 = ١٠$^{-٤}$ ميكرومول

Km = ١٠$^{-٤}$ ميكرومول

E_I =١٠$^{-٨}$ ميكرومول

فتكون

$$Es = [EI]\,[S] \,/\, [S] + Km$$

$$= ١٠^{-٨} \times ١٠^{-٢}$$

$$= ١٠^{-٢} \times ١٠^{-٤}$$

$$= ١٠^{-٤} \times ١٠^{-٨}$$

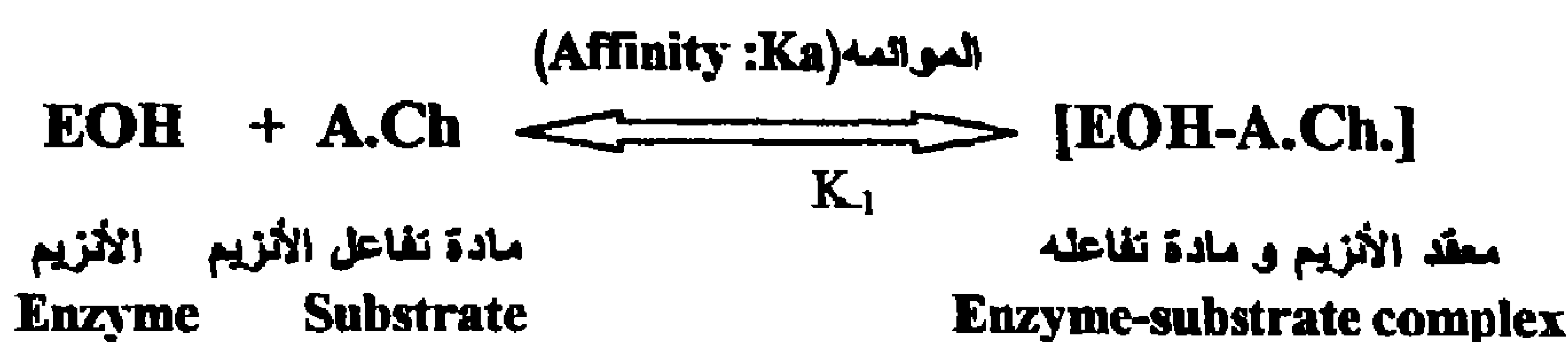
$$= ١٠^{-٤} \times ١٠^{-٤}$$

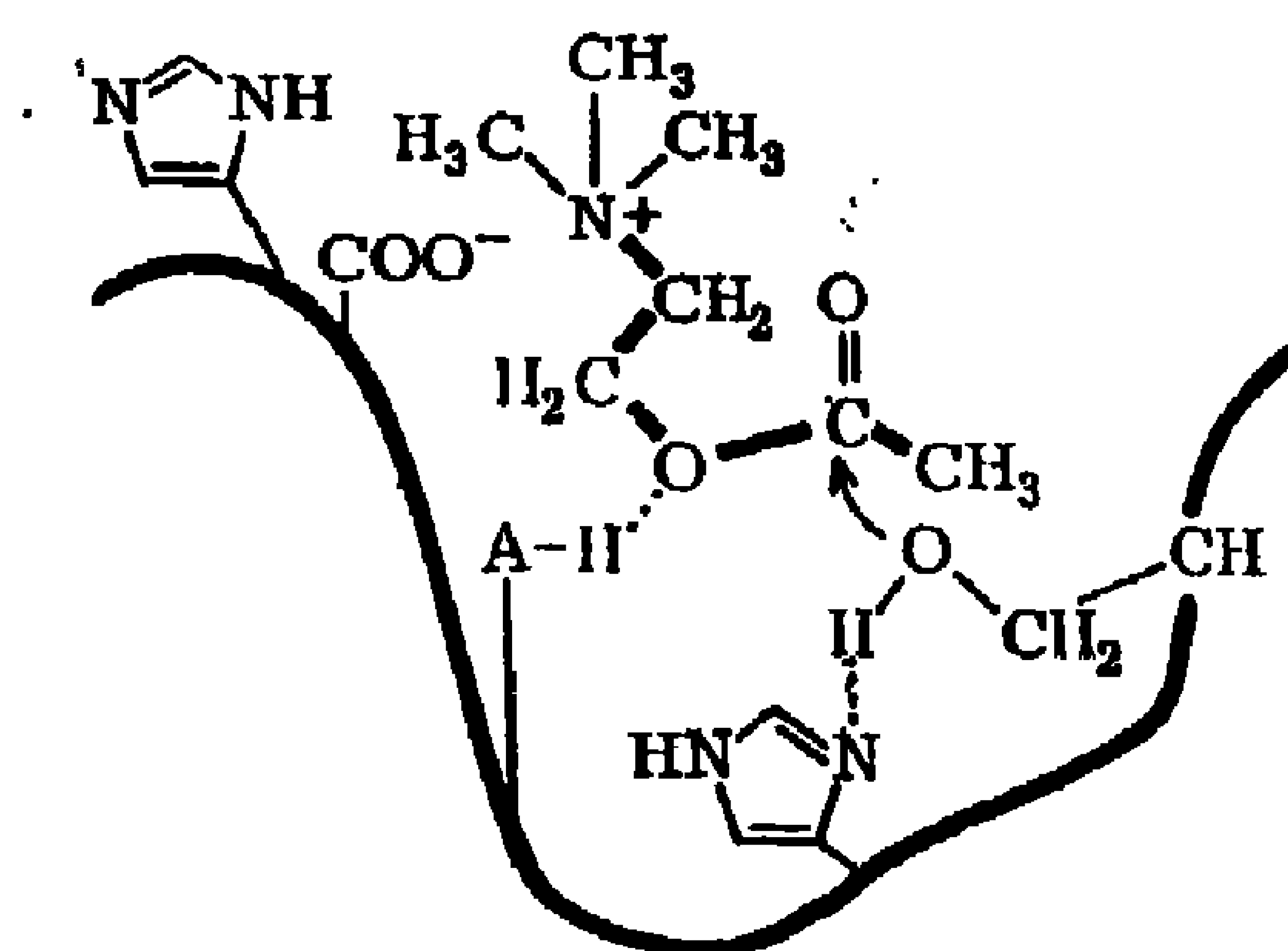
التحليل المائى للأسيتيل كولين أنزيميا :

تمر عمليه التحليل المائى لمادة تفاعل الإنزيم الأساسية (الأستيل كولين) لأنزيم الاسيتيل كولين استيريز بالخطوات التالية :

١-خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية(Enzyme substrate complex) :

تتوقف درجة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الاساسية على درجة الموائمة أو الميل بين التركيب الفراغي لجزيئات الإنزيم ومادة تفاعله والتى توصف بقيمة ثابت التفكك (Dissociation constant) ، شكل رقم (١١-٩) حيث:





Enzyme substrate complex
("Michaelis complex")

<u>شكل رقم (١١-٩)</u> : خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية

ويتكون المعقد بأتصال ذرة كربون مجموعـــة الأســيتات بالمجموعــة القاعدية مع الموقع الإستراتى بالإنزيم (Esteratic site) برابطة تعاونية ممولـــة من جانب واحد (Co- oridinate covalent bond).

وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التفاعل (K_1) وقد يتحلل المركب المعقد مرة أخرى فى الإتجاه العكسى ليتكون الإنزيم حر مرة أخرى ومادة تفاعلـــه الأساسية:تفاعل عكسى (Reversible reaction) ويمثلها معدل ثابت التفاعل (K_{-1}) ويلاحظ أن تركيز المعقد المتكون ثابت طالما أن قيمة الثابت (K_1) أكبر مـــن قيمة الثابت (K_{-1}) أى طالما أن هناك تركيزات من معقد الإنزيـــم ومـــادة تفاعله فى حالة مستقرة ثابتة (Steady state) ولأن سرعة تكوينه = سرعة تحلله أى أن :

$$K_1[E]\ [S] = K_2\ [E]\ [P] = K_{-1}\ \{E]\ [S] = K_2\ [ES]$$

$$E\ [K_1\ [S]] + K_2\ [p] = ES\ [K_1 + K_2]$$

$$E/ES = [K_{-1} + K_2\ ] / K_1[S] = K_2\ [P]$$

$$= K_{-1} + K_2 / K_1\ [S] + K_{-1} + K_2 / K_2\ [P]$$

وعند بداية التفاعل فإن كميات من النواتج (P) تكون قليلة جداً وعليه يكون معدل التحلل فى الإتجاه العكسى (K_{-1}) قليل جداً ويهمل فتصبح :

$$E/ES = K_{-1} + K_2 / K_1\ [S]$$

$$= Km/[S] = E\text{-}Es/E = E/Es = E/Es - 1 = Km / [S] - 1$$

$$Es = [\ ET\ ]\ [\ S\ ] / Km + [S]$$

وذلك لأن : $ET/Es = Vmax / V$

$$Vmax / V = 1\text{-}Km / S$$

$$V = Vmax\ .\ S / Km + S$$

وتبعا لإفتراض ميخائيل ومنتن لحالة الإتزان الموجـــودة بيـــن تركـــيز الإنزيم (E) ومادة تفاعله (S) والمركب الوسطى (ES) فهنا تكون :

قيمة ثابت التفكك $Km = K_2$

وكلما زادت قيمة (km) إنخفض ميل الإنزيم لمادة تفاعله :

$$d(ES) = Km + [EC] [S] /C$$

$$C = [E] [S] / d + S$$

وبفرض أن معدل سرعة التفاعل تتحدد بمعدل تحويل المركب الوســطى (ES) و تتناسب طرديا مع تركيزة :

$$V = C.K_2 = K_2 [E] [S] / d + S = K_2 [E] [S] / Km+ [S]$$

$$V = Vmax [S] / Km + [S]$$

وعندما يكون تركيز الإسيتيل كولين مرتفع جداً أو حدث تثبيـــط للإنزيـــم فان قيمة [S] تكون أكبر من أو تساوى Km فتختصر المعادلة الى:

$$V = Vmax = K_2 [S]$$

وهو تفاعل من درجة الصفر ويطلق على سرعته السرعة القصوى

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين = Km تختصر المعادلة إلى :

$$V = Vmax /C$$

وهو التعريف الرياضى لثابت ميخائيل ومنتـــن لتركـــيز مـــادة التفـــاعل والتـــى تعطى Vmax/2

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين أقل من أو يساوى Km تصبح المعادلة كما هى ويكون تفاعل من الدرجة الأولى :

$$V = Vmax [S] / Km + [S]$$

$$V = Vmax / Km . [S] = K_2$$

ولقد قدم (Halden & Bugg) تحليل رياضى آخر مختصر وهو :

عندما تكون قيمة km كبيرة يكون معدل التحليل كبير وبالتالى لا يمكننـا إفتراض وجود أتزان بين تركيز الإنزيم والأسيتيل كولين والمعقد الوسـطى المتكون :

إذن الزياده بتركيز المركب الوسطى [ES] =

معدل تكوين المركب الوسطى [ES] _ معدل التفكك [S+E] _ معدل التحليل[S,P]

$$dES/dt = K_1[ES] [S] + K_{-1} [C] - K_2 [C]$$

وبعد بدء التفاعل بفترة تكون سرعة تكوين المركب الوسطى [ES]= سرعة تحلله أى أن معدل التغيير فى تركيزة = صفر أى أن معدل التغير فى تركيزه d[ES]/dt = صفر

$$C = K_1 [E] [C] / K_1 [S] + [K_1 + K_2]$$

و بما أن $V= CK_2$

$$V = K_1K_2 [E] [S] / [S] + [K_1+K_2/K_1] = K_2 [E] / S =Km$$

وعندما يكون معدل التفكك K_{-1} أكبر من معدل التحول يكون :

ثابت التفكك للمركب الوسطى $km = K_2 / k_{-1}$

وتكون السرعة الابتدائية (.V) تساوى :

$$V. = E[K_1K_2][S] - K_1K_2 [P] / K_1[S] + K_2 [P] + K_1K_2$$

$$= E[K_1K_2][S] / K_1 [S] + K_1K_2$$

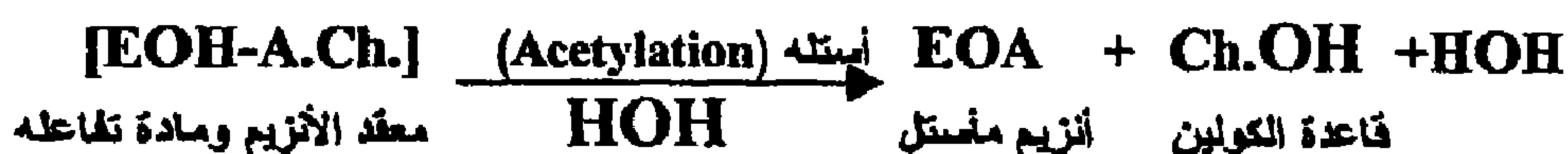
$$= K_2 [S] [E] / Km + [S]$$

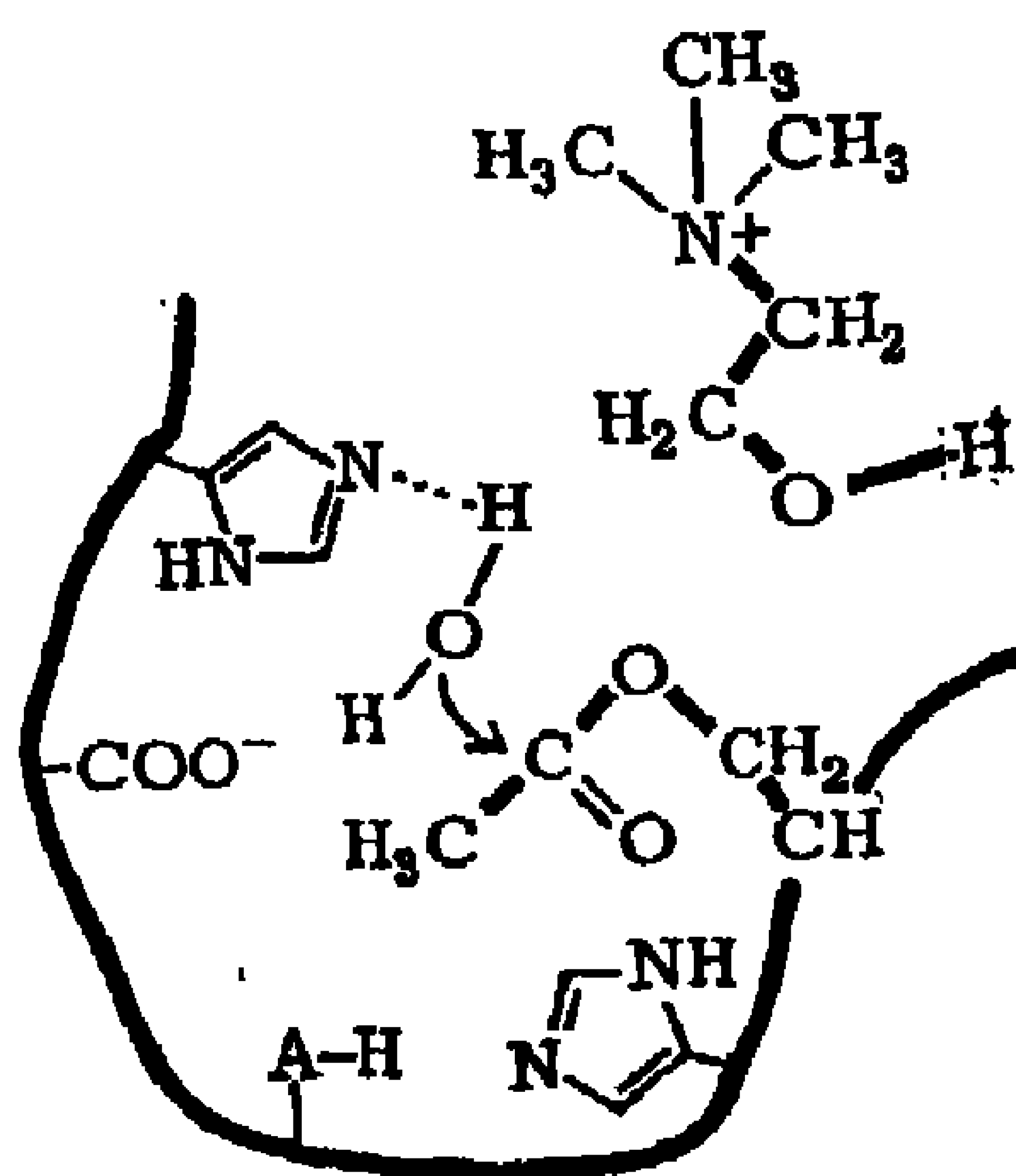
وذلك لأن : $1/Km = K1 / [K1+K2]$

٢-خطوة تحلل معقد الانزيم وماده تفاعله وتكوين الأنزيم المأستل وإنفـراد قاعده الكولين :

(Hydrolysis of enz.- substrate complex and formation of Acetylated Enz.)

حيث تلى خطوة تكون معقد الإنزيم ومادة تفاعله خطوة أسـتلة الإنزيـم (Acetylation) لتكوين رابطة هيدروجينية بين الموقع الأنيونى بالأسيتيل كوليـن و ذرة هيدروجين جزيئى الماء المتحلل بوسط التفاعل أما أيون الهيدروكسـيل المتبقى من جزيئى الماء المتحلل فيرتبط بهيدروجين مجموعة هيدروكسـيل حمض السرين بالموقع الإستراتى وهنا يعاد تكوين جزيئى الماء المتحلل ثانيـا بينما تظل مجموعة الأستيات مرتبطة بباقى مجموعة هيدروكسـيل حمـض السرين بسطح الإنزيم فيصبح الأنزيم مأستل (Acetylated enzyme) وتمثل هـذه الخطوة بثابت معدل التحلل (K_2) شكل رقم (١١-١٠) :





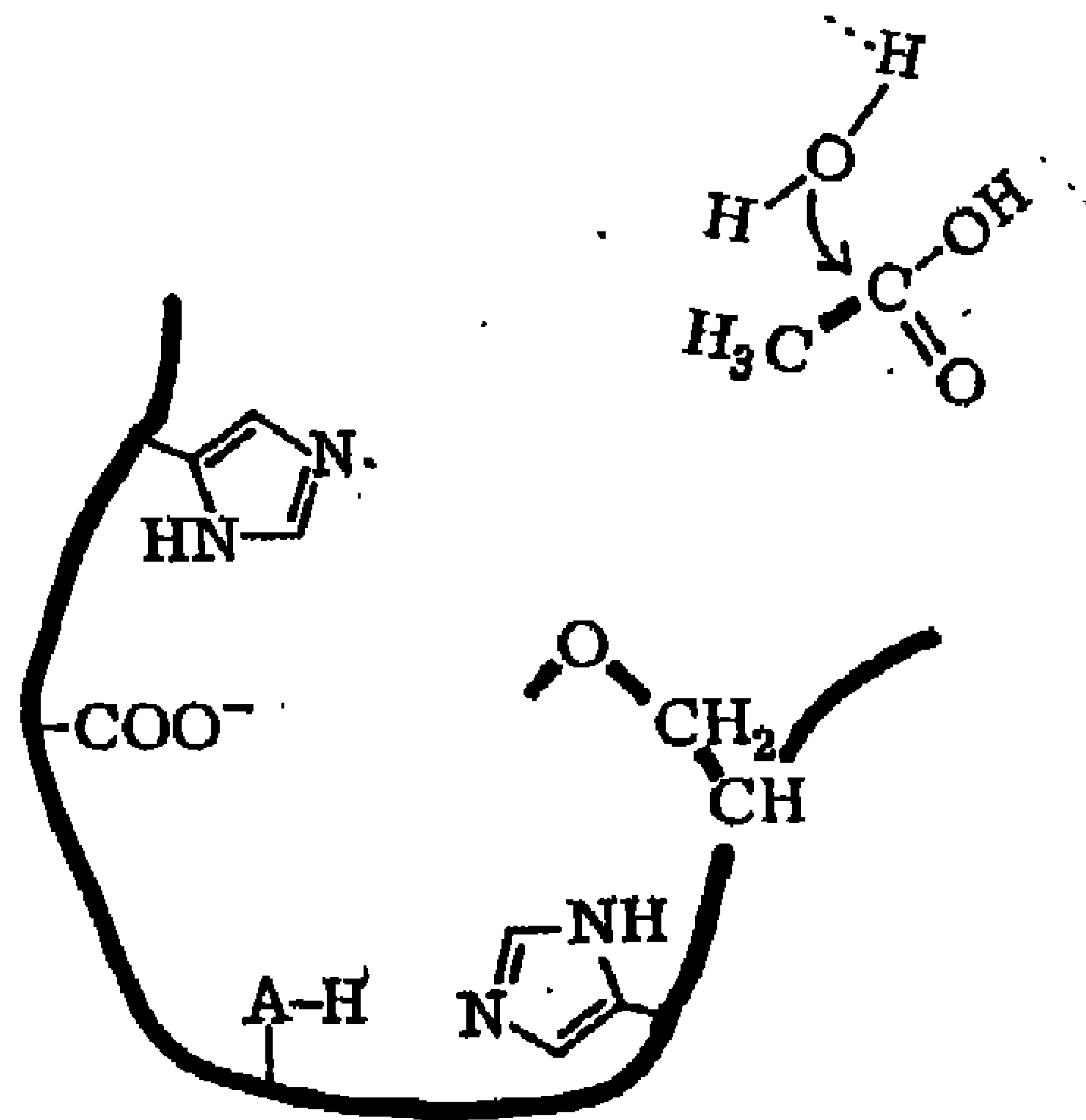
Hydrolysis of acetylated AChE

شكل رقم (١١-١٠) :خطوة تحلل معقد الإنزيم ومادة تفاعله وإنفراد قاعدة الكولين وتكوين جزيئى الإنزيم المأستل (Acetylated enzyme)

٣-إنفصال الأستيات وإنفراد الأنزيم حر(Deacetylation and Enzyme Recovery)

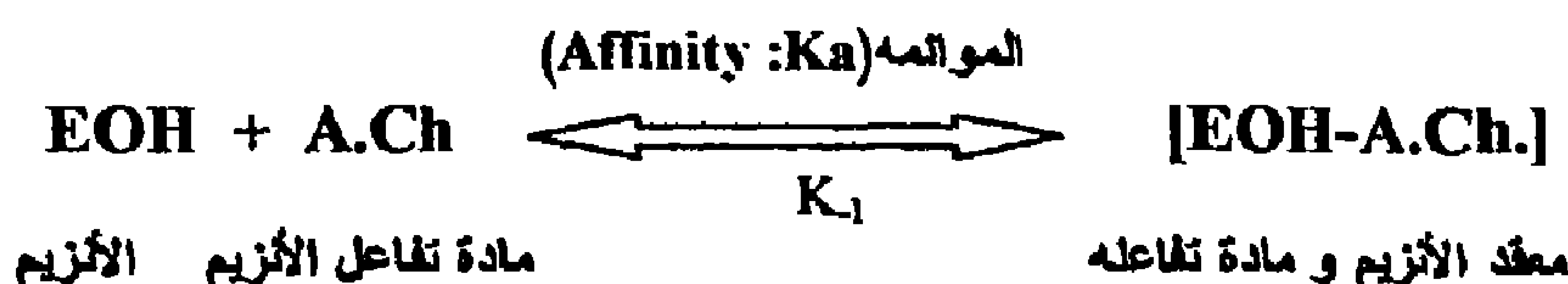
وهنا تحدث عملية تحليل مائى لجزيئـــى مـــاء آخـــر فـــترتبط مجموعـــة هيدروكسيل جزيئى الماء المتحلل بمجوعة الأسيتات (بعد كسرالربطة بينـــها وبين باقى هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم) وتنفرد مجموعة الأسيتات بينما تسترد مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بـــالإنزيم ذرة هيدروجيـــن الماء شكل رقم(١١-١١) وهنا يستعيد الأنزيم نشاطة مرة أخـــرى (Recovery) بعد إزالة أيون الخلات وتمثل هذة الخطوة بثابت معدل التفاعل (K3):





شكل رقم(١١-١١):خطوات أزالة الأستلة وإنفصال الأستيات وإنفراد الإنزيم حر مرة أخرى

ويمكن إجمال المعادلات الثلاثة السابقة فى معادلة واحـــدة لمزيــد مــن التوضيح :

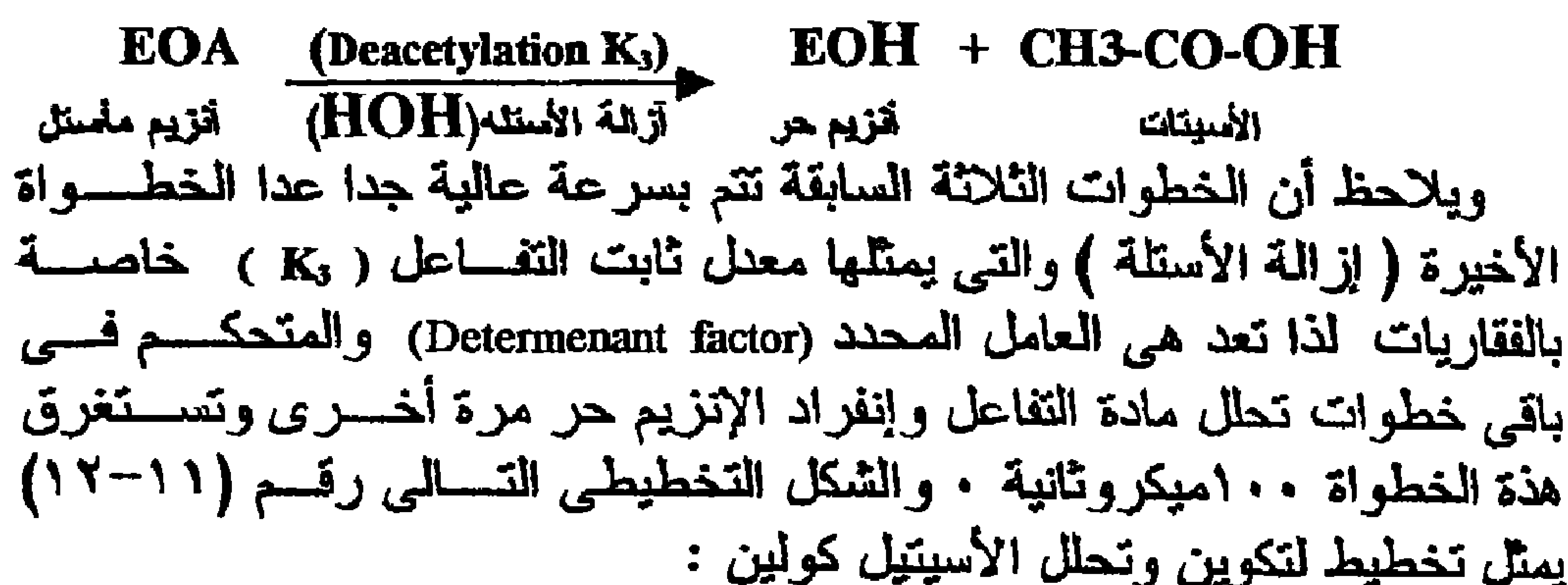
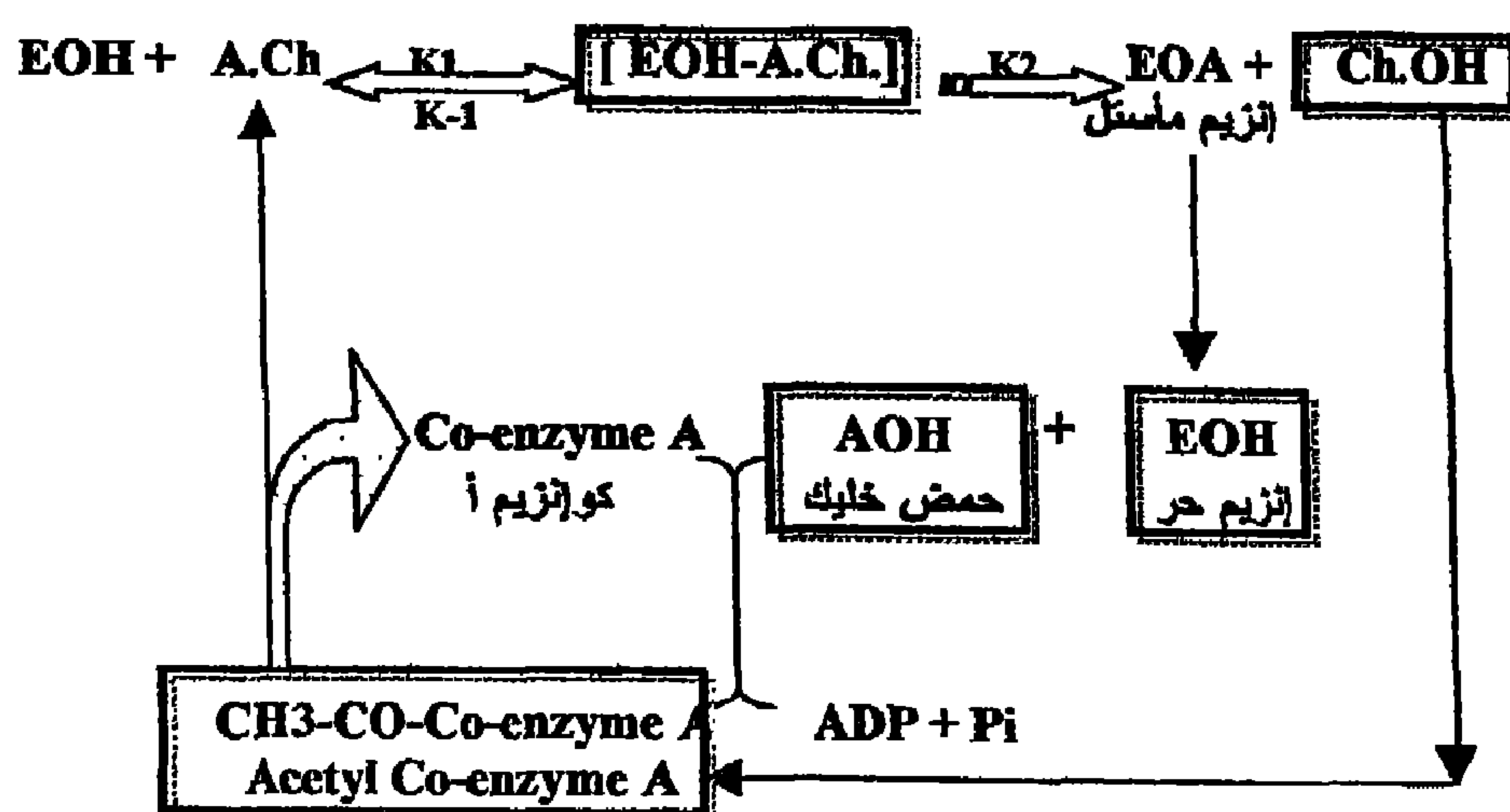




EOA (Deacetylation K_3) → EOH + CH3-CO-OH

أنزيم مأستل (HOH)أزالة الأستله أنزيم حر الأسيتات

ويلاحظ أن الخطوات الثلاثة السابقة تتم بسرعة عالية جدا عدا الخطـــواة الأخيرة (إزالة الأستلة) والتى يمثلها معدل ثابت التفـــاعل (K_3) خاصـــة بالفقاريات لذا تعد هى العامل المحدد (Determenant factor) والمتحكـــم فـــى باقى خطوات تحلل مادة التفاعل وإنفراد الإنزيم حر مرة أخـــرى وتســـتغرق هذة الخطواة ١٠٠ميكروثانية ٠ والشكل التخطيطى التـــالى رقـــم (١١-١٢) يمثل تخطيط لتكوين وتحلل الأسيتيل كولين :

شكل رقم(١١-١٢):رسم تخطيطي يوضح كيفية تخليق وتحلل الأستيل كولين

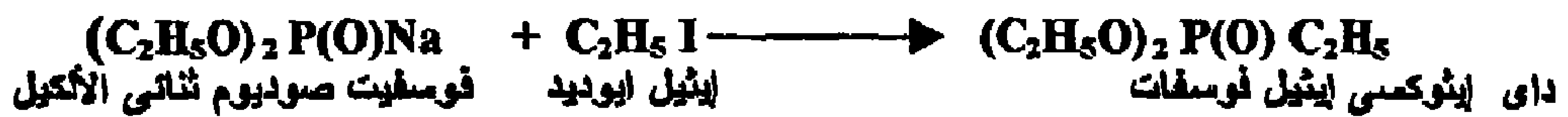
والجدول التالي رقم (١١-٢) يوضح الأعراض المختلفة الناشئة بالجهاز العصبىالمركزى و الجهاز العضلى (مناطق الإتصال العصبى العضلى وعقد الجهاز الباراسمبثاوى) و الأجهزة القلبية الوعائية(Muscarinic acion)

جدول رقم(١١-٢) : الأعراض الناشئة عن الجهاز العصبى المركزى :

أعراض ناشئة عن الجهاز العصبى المركزى	أعراض ناشئة عن الجهاز العضلى (مناطق الاتصال العصبى العضلى وعقد الجهاز الباراسمبثاوى)	أعراض ناشئة عن الاجهزة القلبية الوعائية
.تنبيهة للجهاز العصبى المركزى بشكل متصل فى صورة: ١-اثارةExcitation ٢-رجفات Tremors ٣-تقلصاتConvulsions ٤-هبوط ضربات القلب Bracky cardia ٥-فقدالاحساس No- sense .التأثير على غدد Exocrine : ٦-تغيرلون العين Eye color change ٧-زيادة افراز العرق Sweeting ٨-زياده افراز اللعاب Salivation ٩-زياده افراز البول Oligourea ١٠-إسهال مع الجرعات العاليه .شلل ارتخائى Flacid & tentatve paralysis .مرحله التمدد Prolongation .شلل كلى Complete paralysis .الموت Death	.شلل بالعضلات Musulaar paralysis .شلل بعضلات التنفس Respiratory muscle paralysis .فشل عملية التنفس Respiratory muscle faillier .الموت نتيجة فشل عملية التنفس death	.نشاط بالجهاز الهضمى و أثارتهGastroIntestinal Hyperactivity .أنبساط العضلات العاصرة بالقناة الهضمية .أنبساط عضلات المثانة .رؤيه غير واضحة Miosis .تنبيه العين Pupillae muscle Stimulation .أتساع حدقة العين Pupilsize .تدميع Lacrimation .هبوط فى ضربات القلب قد تؤدى لتوقفه Bracy cardia after tacky cardia- Heart blook .انخفاض فى الضغط Blood pressure drop .إنقباض القصبة الهوائية و زيادة إفرازها B.construction & Hyper secretion
.العلاج : الحقن بالأتروبين.	أيونات الماغنسيوم Penta mefthonium	.الحقن بالأتروبين لملاشاة التأثير المسكرينى القوى للأسيتيل كولين

السموم الفوسفورية العضوية وآلية فعلها وأستجابة الجهاز العصبى لها
(Organophosphorus poisons, mode of action and Nervous sys. Response)

كان الباحث Fassaigene ١٨٢٠ أول من أجرى تفاعل بين الكحـــولات وحمض الفوسفوريك ثم تلاه البـــاحث Clermont ١٨٥٤ بتخليـــق مركـــب تترا إيثيل بيروفوسفات (Tetra Ethyl Pyro Phosphate :TEPP). ولم يتـــم التعـــرف على سميته إلا بعد عام ١٩٣٤ وفى عام ١٨٧٩ قام ميخائيلس بتحضيرها من فوسفيت الصوديوم ثنائيه الألكيـــل مـــع أيوديـــد الإيثيـــل وســـمى التفـــاعل بأسم: Michaelis-Beaker :



وفى نفس الوقت حضرها العالم الروسى Arbusov بتفـــاعل فوســـفيت الصوديوم ثلاثى الألكيل مع هاليد الألكيل ثم قـــام بعدهـــا ميخـــائيل بتخليـــق المركبات الفوسفورية النيتروجينية من ثالث كلوريـــد الفوســـفور أو خـــامس كلوريد الفوسفور أو الفوسفوريل كلوريد أو الثيو فوســـفوريل كلوريـــد مـــع الأمونيا والأمينات :





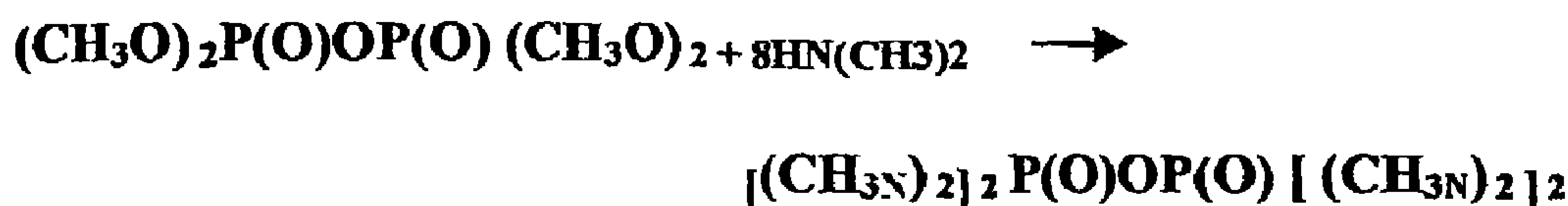


وخلال الحرب العالمية الثانية قام Saunders ١٩٤١ بـــالعديد مـــن الأبحاث على سمية المركب الفوسفورى المفلور (C2H5O) (C2H5NH) P(O)F بعد أن أدخل عليه الأميدات والتى أدت بدورها لفعل مطفر (Mutagenic).تـــلاه العالم Schrader وطوال حياته قام بتخليق السموم الفوسفورية بهدف الحصـــول على سموم أكاروسية (Acaricides) فحضر ميثان سلفونيل فلوريد ثم أســـتبدل الكبريت (حمض الكبريتيك) بالفوسفور (حمض الفوسفوريك) :



$(CH_3O)_2P(O)OP(O)(CH_3O)_2 \xrightarrow{+HF} (CH_3O)_2P(O)F + (CH_3O)_2P(O)OH$

ثم فى عام ١٩٤١ خلق مركب أوكتا ميثيل بيرو فوسفات (Octa Methyl Pyro Posphate : OMPA) والذى سمى باسمه تكريما له شرادان (Scharadan: OMPA)



$(CH_3O)_2P(O)OP(O)(CH_3O)_2 + 8HN(CH_3)_2 \longrightarrow$

$[(CH_3N)_2]_2P(O)OP(O)[(CH_3N)_2]_2$

ثم قام فى عام ١٩٤٤ بتخليق مركب الثيوفوس (إيثيل باراثيون)



$(C_2H_5)_2P(S)Cl + NaO\langle O \rangle NO_2 \longrightarrow (C_2H_5)_2P(S)O\langle O \rangle NO_2$

وخلال هذه الفترة أكتشف G ross الأثر التثبيطى (Inhibition effect) لهذه المركبات على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز ثم توالى تخليق الكثير من مركبات هذه المجموعة .

ومن التقديم السابق يتبين لنا أن أساس تركيب نواة هذه المجموعة المتنوعة من السموم هو عنصر الفوسفور خماسى التكافؤ (Penta vallent) وهو ما يتيح الفرصة للإتحاد مع خمسه تكافؤات مختلفة وهو ما يتيح بدوره تكوين عدد كبير متنوع من السموم الفوسفورية المتفاوتة فى درجة واختيارية سميتها بالنسبة لأنواع الكائنات المختلفة وتأثيرها من حيث أحتوائها على مركز شديد النشاط النيوكلوفيللى المحب للنواه وهو ما أدى لتكوين مشتقات ذات روابط رباعية اشتراكية .

ومن هنا لا يجب وأن نغفل دور الفوسفور فى مركباته الحيوية بالجسم حيث يلعب دورا حيويا كبيرا فالفوسفور فى صورة حمض فوسفوريك يعد أهم العناصر الحيويه بأجسام الكائنات الحية ومن هنا أمكن تتداخل هذه

المركبات وممثلاتها فى سير العمليات الحيوية بالجسم كالبناء الضوئى وتخليق السكريات والبروتينات والأحماض النوويه وعمليات التمثيل المختلفة كما أن أملاحة الغير عضوية (فوسفات الكالسيوم) والتى تدخل فى تكوين عظام الفقاريات أما أسترت حمض الفوسفوريك والمحتوية على مجاميع هيدروكسلية كالفوسفوتيدات (Phosphatides) والتى تدخل فى تركيب الدهون بصورة أحماض نوويه كما يشترك فى عمليات نقل الطاقه أثناء الفسفره مما يؤدى لإعاقه (Blocking) بعض هذه المسارات التمثيليه بالجسم و ذلك عند تداخلها معها ٠

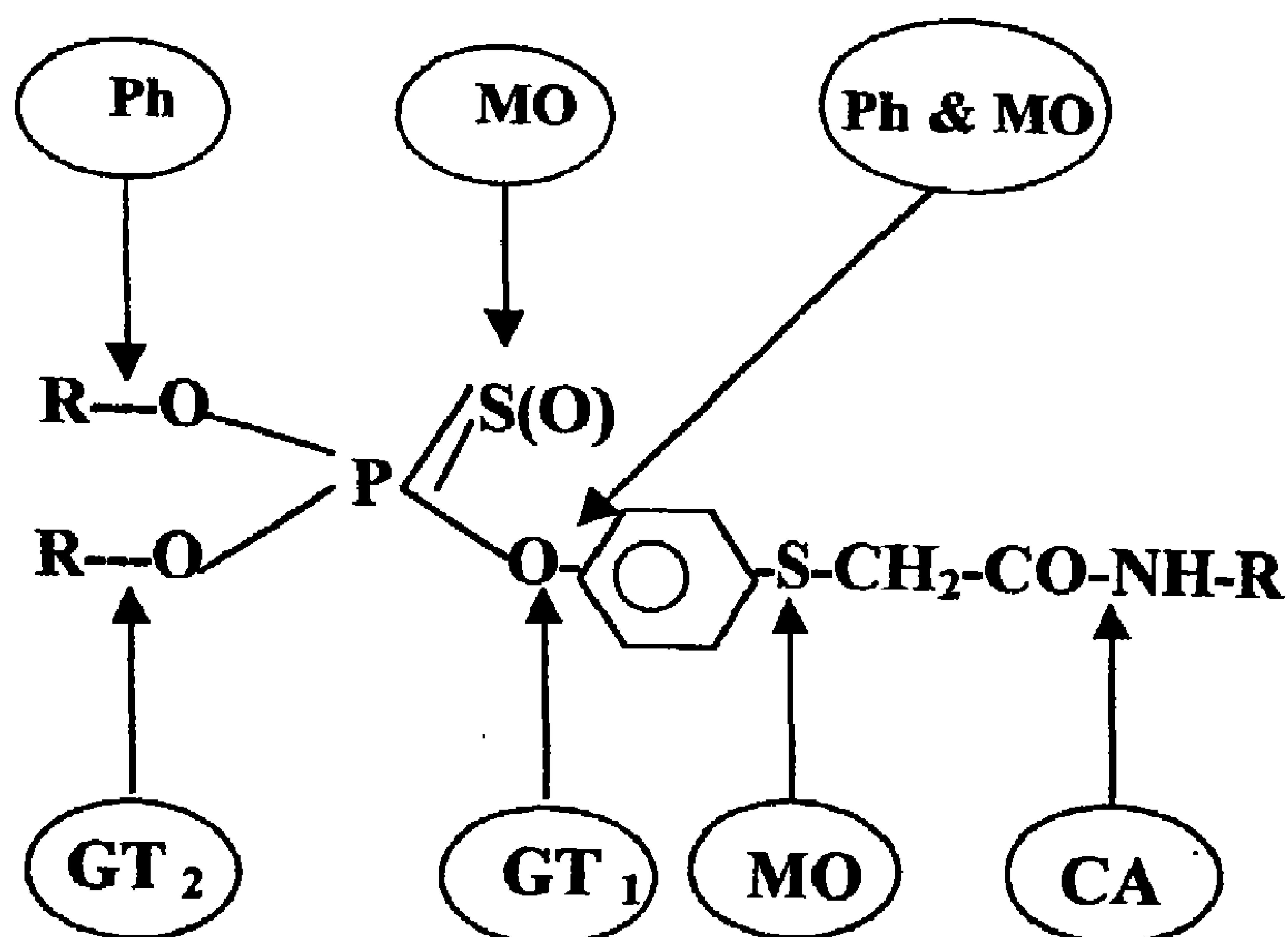
والعامل المحدد لنشاط :للفاعليه البيولوجية (Biological activitey) لهذه المجموعة هو قوة الإرتباط العالية بين الفوسفور و الرابطة الزوجيه (بالأكسيجين أو الكبريت) والمتوقفه على طبيعة المجموعات المرتبطة بالجزيئى من حيث الكهروسالبية والتى تتناسب مع قوة الإرتباط طرديا .

ويحد من الخطورة العاليه لتلوث مكونات النظام البيئى (Environmental componants) بجزيئات هذه المجموعة من السموم هو سرعة أنهيارها (Deterioration) وتحللها خاصة من خلال عمليات التحلل المائى (Hydrolysis) والمتوقف على نوعية التركيب البنائى لنواة الجزيئى وتركيز أس أيون الهيدروجين بالوسط المحيط وهو المؤثر بدورة على خفض أثرها المتبقى (Residual effect) وهو ما أدى لزيادة نطاق إنتشار أستخدامها (Wide spectrum) وإحلالها محل مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية المكلورة (Chlorinated hydrocarbons) ومجموعة مركبات السيكلودايينات ذات الأثر المتبقى الطويل لكونها سموم عالية الثبات (High stability) كذلك فلدرجة ذوبانها المعقوله فى الماء عامل هام فى إصطياد المسطحات المائيه لها كما تؤدى درجة ذوبانها داخل الأنسجة المختلفة سواء الحيوانية أو النباتية كما أن لبعضها سلوك جهازى (Systemic effect) فى نفس الوقت فإن تأثيرها السام مرتبط بقوة مناهضتها (تثبيطها) لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Anticholinesterase) كما وجد أن لبعض أفرادها تأثير سام عصبيى متأخر (Delayed neurotoxicity) ٠

وغالبا ما تكون جزيئات السموم الفوسفورية العضوية عاليـــة الســمية للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار (Warm blooded aminal) فبعـــد دخولـــها الجسم تؤثر على الشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بالجهاز العصبـــى و أمــــاكن الاتصـــال العصبـــى بـــالعضلات الطرفيـــــة.

ومن الأهمية بمكان فى هذا الصـــدد ألا يغفـــل دور النشـــاط العـــالى للإنزيمات الموجودة بأجسام الكائنات الحية ، شكل رقم (١١-١٣) :

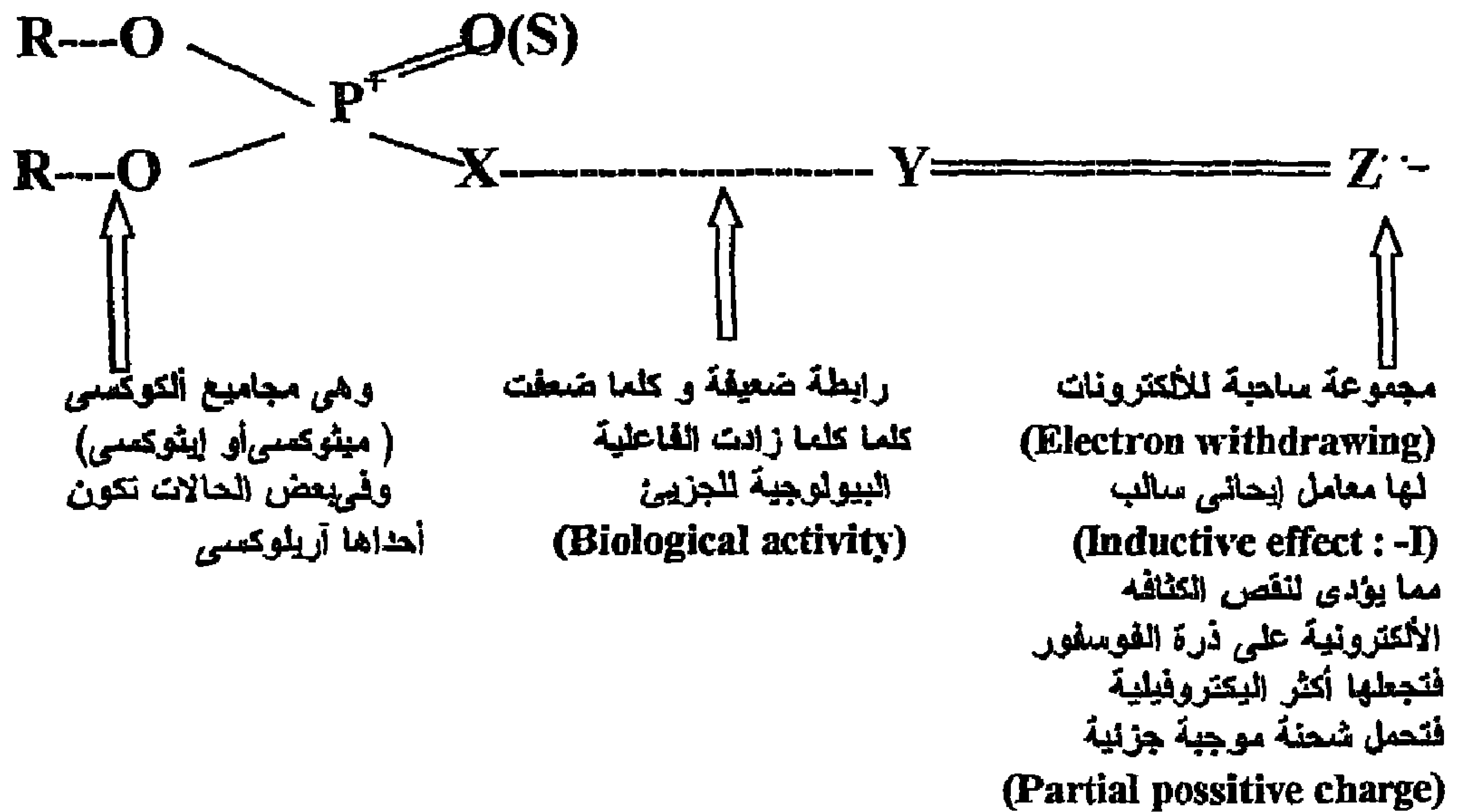
- الفوسفاتيز بنوعيه الحامضى والقلوى (Phosphatase type A esterase : Ph)
- الكاربوكسىاستيريز (Carboxyesterase :CE)
- الأميديز (Carboxy amidases : CA)
- جلوتاثيون-كب-ألكيل ترانسفيريز(Glutathion-S-alkyl transferase :GT_2)
- جلوتاثيون-كب-أريل ترانسفيريز(Glutathion-S-aryl transferase :GT_1)
- ميكروسومال مونو أكســـيجينيز(Micro somal Monooxygenase : MO)



شكل رقم (١١-١٣) : أماكن هجوم الإنزيمات على روابط الجزيئى السام

و تقوم هذه الأنزيمات بهدم سريع لجزيئات أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم و الملوثات البيئية (Environmental polutants) و تحويلها لمركبات غالبا ما تكون أقل سمية من المركب الأصلى أو لممثلات غير سامة من خلال عملية إنهيار السمية (Detoxication) لحدوث تمثيل حيوى لها (Biotrans formation : Metabolism) أو لممثلات غير سامة ذائبة فى الماء ليتسنى إزالتها من الجسم (Elimination) بإخراجها عن طريق البول أو البراز وهذا هوالسبب فى كون صفه التراكم الحيوى (Bioaccumulation) لها فى الجسم وكذلك التثبيط (Inhibition) تلاحظ فى حاله التسمم المزمن فقط (Chroinc poisoning) .

ومن ناحيه التركيب البنائى العام لجزئيات السموم الفوسفوريه العضويه والتى يمكن تمثيلها بالشكل التالى رقم (١١-١٤) فيجب و أن تتوافر الروابط والمجاميع التاليه فى الجزيئى :

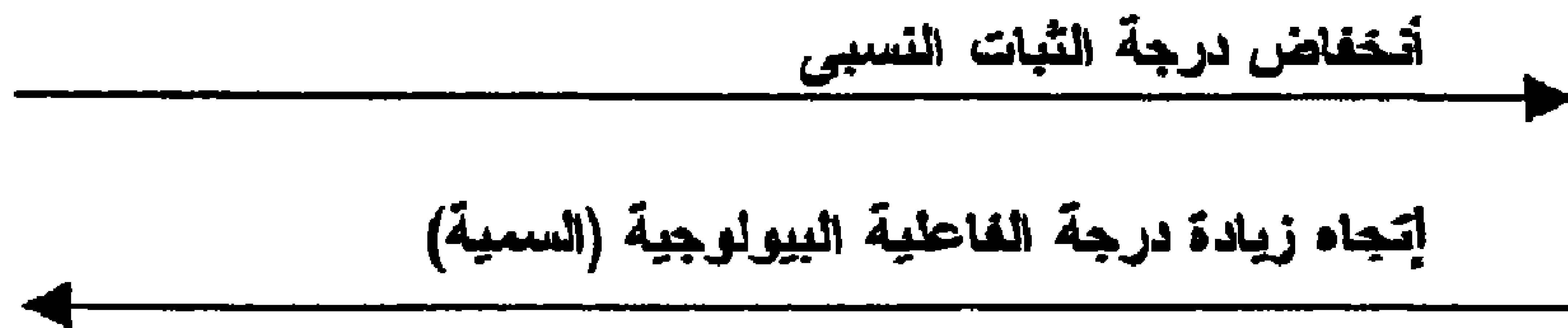


شكل رقم (١١-١٤) :شكل توضيحى للتركيب البنائى للصيغة العامة لجزئيات أفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية

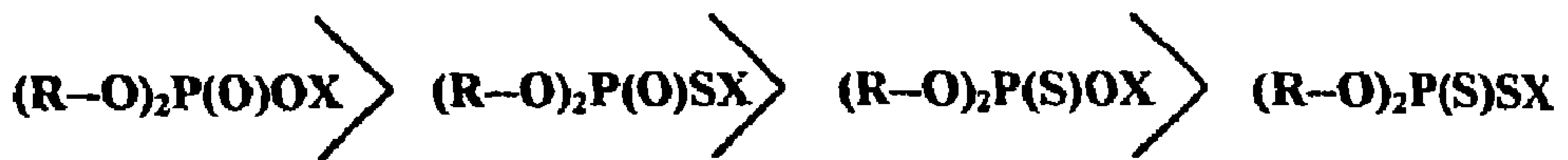
وفيما يلى مناقشة مقتضبة عن أفراد ثلاث عائلات من مجموعة السموم الفوسفورية العضوية والتى تفيد فى تقديم موضوعنا حتى يتسنى إيضاح العلاقة بين التركيب الكيميائى والبنائى لأفراد كل عائلة بهذه المجموعة وسميتها (فاعليتها البيولوجية) وآليه فعلها (Mode of action) على المستقبل الحيوى أو المستقبل البيوكميائى لها خاصة بعد إنتشار بنطاق أستخدامها كثيرا فى الآونه الأخيرة وذلك نتيجة :

١- سميتها العالية الأولية (High initial toxicity) والمتعلقة بدورها على التركيب الكيميائى البنائى والفراغي للحمض المشتقة منه كل عائله من عائلات هذه المجموعة من السموم الفوسفورية العضوية (عائلة حمض الفوسفوريك وعائلة حمض الفوسفوثيونيك وعائلة حمض الفوسفونيك)
٢- إنخفاض درجة ثباتها النسبى (Relative stability) خاصة وكما سبق وأن أشرنا بالأنسجة (الأنظمة) الحيوية [مؤلف السموم و السمية الخلويه، للمؤلف] يلاحظ أن إتجاه زياده درجة الثبات النسبى هو نفس إتجاه أنخفاض سميتها (الفاعلية البيولوجي) كما يلى :





فلا تتحلل مائيا بسهوله بالوسط الحامضى لذا تكون فعاله فى مكافحة الآفات الأرضيه حيث محتوى الرطوبه العالى ٠
٣- يؤدى إدخال أو إستبدال ذرات الكبريت بالجزئيى وتغيير أماكنها دون المساس بهيكلية الجزيئى إلى أختلاف درجة السمية :



٤- وبناء على سلوك أفراد هذه المجموعة من حيث درجة ثباتـــها وتمثيلـــها حيويا وسميتها قسمها العالم (Ripper) إلى :

٤-١-مجموعة المركبات الثابتة (Stable group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل (Penetration) لداخل الأنسجة النباتية فتمتص .
- لا تنتقل (Not translocted) بداخلها لأعلى مع العصاره النباتية الصاعدة بالأوعية الخشبية أو لأسفل مع نواتج التمثيل فى اللحاء .
- ثابتة كيميائيا (Chemicaally stable) فلا تمثل داخليا .
- متبقياتها شديدة السمية للإنسان والحيوان و ذوات الدم الحار (Warm blooded) .

٤-٢-مجموعة مركبات الإندوليتيك (Endolytic group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل داخل الأنسجة كالشراداان والفوسدرين والباركسوان .
- تنتقل (Translocted) بداخلة لأعلى أو لأسفل .
- تمثيل (Metabolism) بأنسجة النبات والحيوان والحشرت الى ممثـــلات (Metabolits) أقل مناهضة وتثبيطا لإنزيم الكولين استيريز عن المركـــب الأصلى

٤-٣-مجموعة مركبات (Endometa toxic group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل بداخل الأنسجة النباتية فتمتص .
- تتنقل (Trans located) داخل النبات لأعلى ولأسفل .
- تمثل (Metabolized) بأنسجة النبات والحيوان والحشرات الى متمثلات (Metabolites) أكثر مناهضة وتثبيطا للإنزيم عن المركب الأصلى كالسيستوكس والداى سيستون ولكن سرعان ما تنهار وتتحلل بيولوجيا (Degradation) .

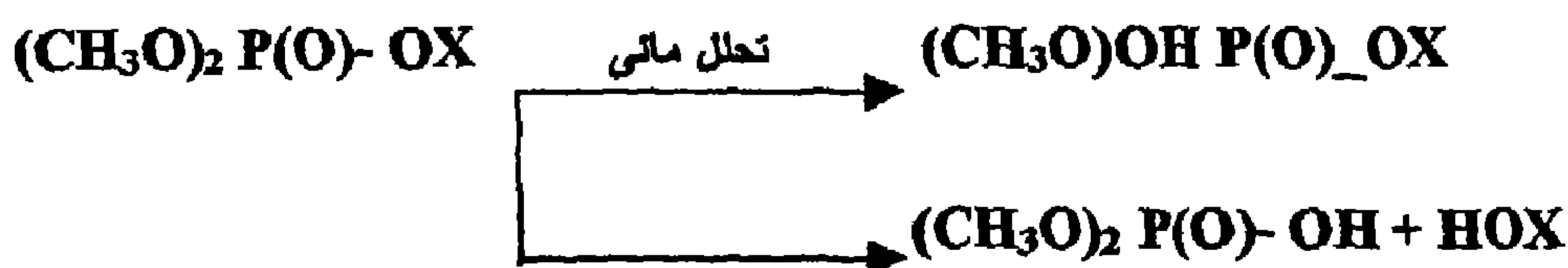
١:عائله مشتقات حمض الفوسفوريك (Phosphoric accid family derivates):

وهى أسترات فوسفاتية لحمض الفوسفوريك سواء أكـــانت اليفاتيـــة أو آروماتية وتتبع هذه العائلة التركيبات الكيميائية التالية :

داى الكوكسى فوسفات (Dialkoxy phoshote):

حيث تكون مجموعتى الألكوكسى ميثوكسي أو إيثوكسى فـــى الغـــالب . وتمتاز بإنخفاض سميتها للثدييات و الإنسان والحيوانـــات ذات الـــدم الحـــار ويلاحظ أن سمية المركبات المحتوية على مجموعتى ميثوكسى أقـــل ســـمية ومناهضة لإنزيم الكولين استيريز عن مثيلـــها المحتويـــة علـــى مجموعتـــى إيثوكسى .

وهى مركبات سريعة التحلل المائى خاصة بالأوساط البيولوجية لقابليتـــها للألكله السريعة (High alkylating) وتتكون نواتج مونو ألكيل فوســـفات (Mono alkyl phosphate) :

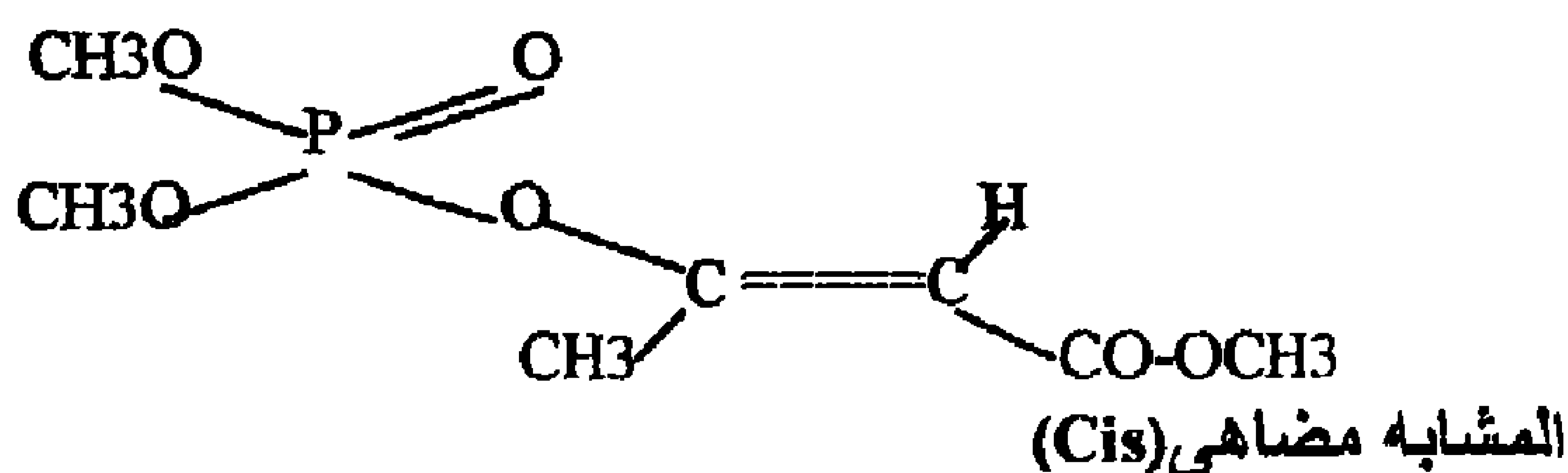


ويقتصر الإستخدام على الأسترات الفوســـفاتية المحتويـــة منـــها علـــى هالوجين أو أسترت فوسفاتية إينولية (Enole phoshate) ذات السمية المنخفضة أو المتوسطة للثدييات مما أدى لأنتشار نطاق إســـتخدامها (Wide spectrum) فى الأغراض الطبية والبيطرية : الصحة العامة (Public health) .

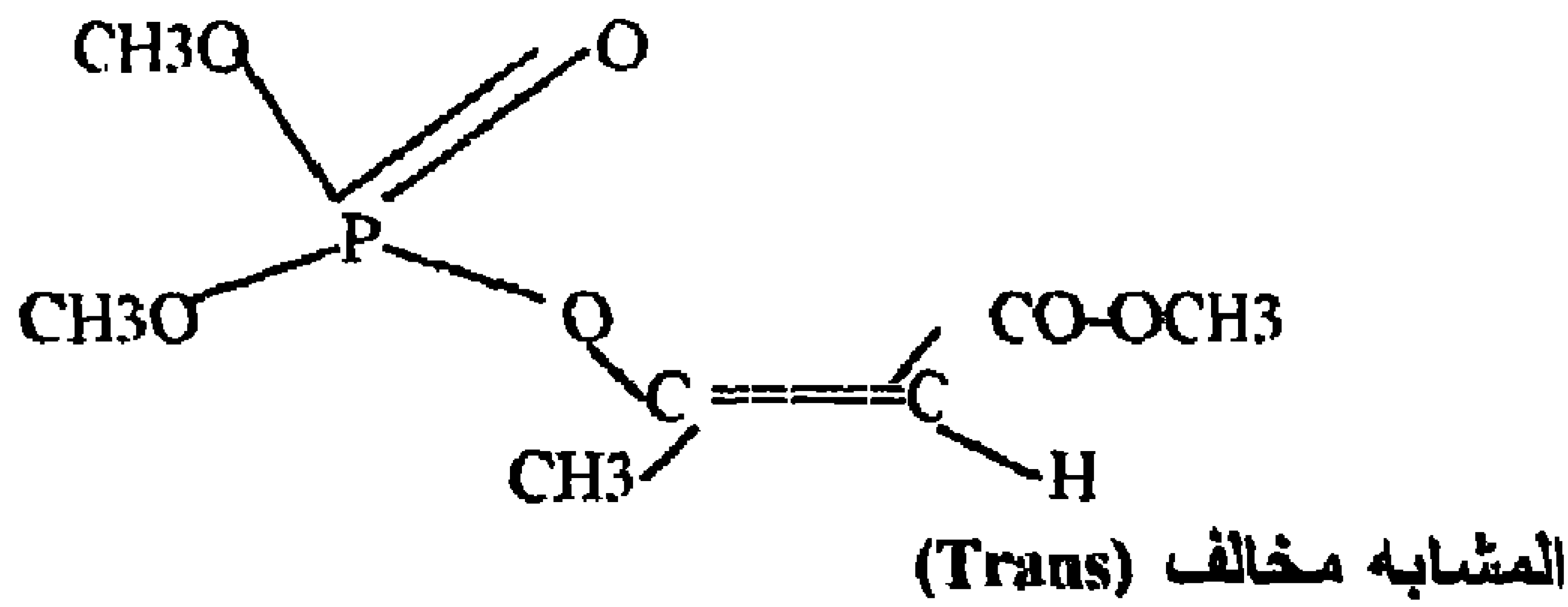
تتميز أفراد هذه المجموعة بفترة بقاء قصيرة لمتبقياتها (Short residual) أى لها أثر متبقى قصير لإحتوائـــها علـــى مجموعـــة الفينيـــل (Viyl group) بصورة رابطة زوجية فى سلسلة المجموعة التاركة (Leaving group) .

وتحتوى بعض أفراد هذا القسم من هذه العائلـــة علـــى رابطـــة زوجيـــة (Double bond) وهو ما يتيح وجود التشابه الهندسى وبالتالى وجود تركيبات

بنائية مختلفة وهى المشابه مضاهى (C is) والمشابه مخالف (Trans) حيث تختلف صفاتها ونشاطها الإبادى لتأثير وجود المجموعات المختلفة على جانبى الرابطة والمرتبطة بذرتى الكربون لهذه الرابطة مما له تأثير على الصفات الطبيعية والفراغية وشكل الجزئيى وعلاقة ذلك بدرجة الميل أو الموائمة (Affinity) للمشابه والمستقبل البيوكميائى المستهدف وأثر ذلك على معدل فسفرة المستقبل (Phosphorylation constant : K_p) وبالتالى معدل التثبيط الناجم عن مستوى الفسفرة (Inhibiton : k_I) وعليه يظهر المتشابهين تفاوتا كبيرا فى درجة سميتها لأختلاف فى الصفات (معدل الذوبان وبالتالى معدل النفاذيه والإنتقال والوصول لمكان التأثير ومعامل التوزيع التجزيئى لجزئيات المشابه حيث المجاميع الفعالة بأحدى المتشابهين متواجدة بالفراغ بشكل ما فتظهر درجات أكبر من إنحيازها وقابليتها لأن تكون مكملة لصفات تركيبية معينة موجودة بسطح المستقبل الحيوى أو المستقبل البيوكيميائى فعندما تتطلب نقطة الهجوم على المستقبل الحيوى ثلاث نقاط لإنجاح التفاعل الهجومى (Reaction attack) وهى (Z,Y,X) فإنه من المتوقع أن يكون لأحدى المتشابهين فقط وهو المحتوى على المجاميع الفعالة بأماكنها الصحيحة فتمكنه من إظهار فاعليتة البيولوجية وهو ما لوحظ بمركب الفوسدرين (Phosdin) حيث وجد أن المشابه مضاهى (Cis) تبلغ فاعليتة البيولوجية (سميته) من ١٠-٢٠ ضعف المشابه مخالف (Trans) على الذباب و ٢٠-٥٠ ضعف على الثدييات (الفئران) حيث تبلغ قوة تثبيطة ١٠٠ ضعف قدر المشابه مخالف لموائمة إنطباقه وتثبيتة الجيد على سطح الإنزيم وهو ما يعزى إليه أرتفاع قيمة ثابت الميل (k_a) و بالتالى زيادة معدل الفسفرة (kp) ومعدل التثبيط (k_i)

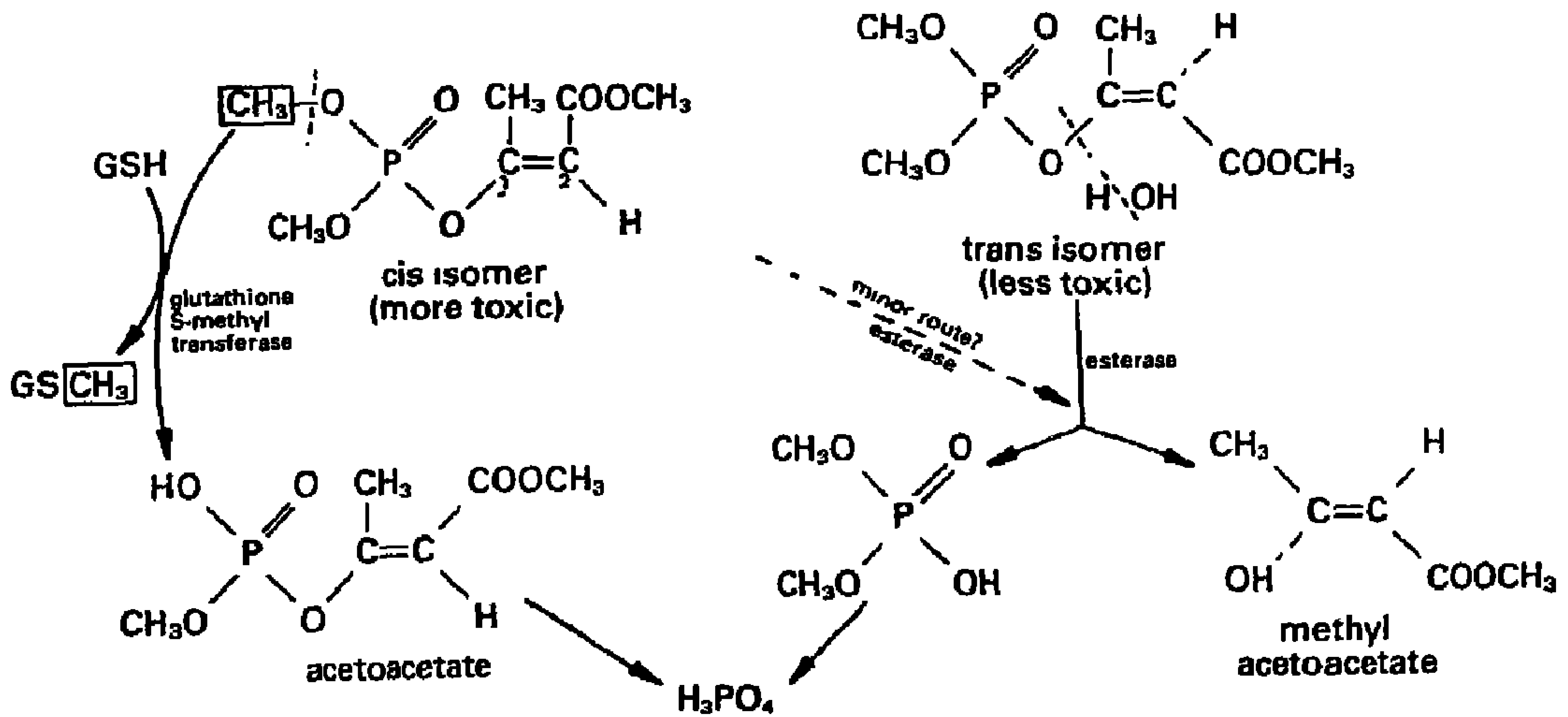


المشابه مضاهى(Cis)



المشابه مخالف (Trans)

أما إذا تماثل المتشابهان فى درجة سميتهما تقريبا مع أختلاف ضئيل فى درجة التثبيط الإنزيمى فإن ذلك يرجع لإختلاف المسافة بين مجموعة الفوسفوريلوكس (Phosphoryloxy) والمسئولة عن الإرتباط بالجانب الأنيونى للإنزيم ومجموعة الكاربوالكوكسي (Carboalkoxy) والمسئولة عن الإرتباط بالجانب الإستراتى بالإنزيم . ويلاحظ أنه سرعان ما يتحلل مائيا و تكون نواتج هدمهما (Decomposition) علي نفس المنوال من حيث مستوي السمية .



أما إذا كان التفاعل مع المستقبل البيولوجى و جزيئي المثبط (السمية) يعتمد على مهاجمة نقتطان فقط بسطح المستقبل فمن المحتمل أن يكون المتشابهين لهما نفس الاستجابة لأن التوجيه النسبى لهما واحد ،

ولكن وجد عمليا أن المشابه مضاهى سميته عالية حيث المسافه بيـن ذرة الفوسفور و التى تحمل الشحنة الموجبة الجزئية والموقع الســالب بــالجزيئى هى ٤,٨ أنجيسترووم وهى نفس المسافة تقريبا بين الموقع الإستراتى بســطح الإنزيم وهو ما يتيح له الإنطباق الجيد و التثبيت على الســطح الإنزيمــى (موائمة عالية) فى حين بلغت المسافة نفســها فــى المشــابه مخــالف ٣,٨ أنجسترووم وهو ما يعوق الإنطباق والتثبيط الجيد وبالتالى التفاعل الكامل مــع الإنزيم (التثبيط= السمية) جدول رقم (١١-٣) .

جدول رقم(١١ ٣): أفرد عائلة مشتقات حمض الفوسفوريك وصفاتها السامة

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقي والتراكمي
داى كروتوفوس: بيدرين: كاربيكرون Dicrotophos :Bidrin :Carbicron O,O-dimethyl -3- hydroxy N,N-di methyl cis crotonamide phosphate O $(CH_3O)_2$ P- O C = C H C-$N(CH_3)_2$ CH_3 O	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ١٦-٢١ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى مثبط عكسى لإنزيم الاثيتيل كولين استيريز له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٤ يمتزج بالماء و الإيثانول والزيلين	أثره المتبقي قصير لوجود تركيبة الفينيل
مونوكروتوفوس:آزودرين:نوفاكرون Monocrotophos:Azodrin :Nuvacron O,O-dimethyl-3-hydroxyN-methyl cis crotonamide phosphate O $(CH_3O)_2$ P O C = $CHCONCH_3$ CH_3 H	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ١٣-٢٣ مللج/كج و له تأثير جهازي له تأثير لامس ومعدى و مثبط عكسي للإنزيم سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٦ حد الأمان باللحوم و الخضر و المواشي ٠,٠٢ و بالحبوب ٠,٠٥ و بالثمار التفاحيه ١,٠ وبالبذور الزيتيه ١,٠ يمتزج بالماء و يذوب في الأسيتون والإيثانول	أثره المتبقي قصير لوجود تركيبة الفينيل
فوسفاميدون: ديمكرون Phosphamidon :Dimcron -dimethyl–O(2-chloro—3-hydroxyN,N-diethylcis crotonamide phosphate CH_3O O P CH_3 O CH_3O OC=C $CN(C_2H_5)_2$ Cl	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٤ مللج/كج و له تأثير جهازى له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للإنزيم سميته على الطيور و الأسماك شديده الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ حد الأمان اللحوم و الخضر و المواشي ٠,٠٢ بالحبوب ١ وبالثمار التفاحيه ٥ و بالثمار الحجريه ٢ يمتزج بالماء و معظم المذيبات العضويه عدا الهيدروكربونات المشبعة	أثره المتبقي قصير لوجود تركيبة الفينيل
فوسدرين : ميفينفوس Phosdrin : Mevinphos O,O-dimethyl–2-carbomethoxy methyl vinyl phosphate O $(CH_3O)_2$ P O C = C H CO_2CH_3 CH_3	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٣-٧ مللج/كج و له تأثير جهازي له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط غير عكسي للإنزيم سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠١٥ حد الأمان الخضر ١,٠ وبالحبوب ٠,١ و بالفاكهه ٠,٢ وبالخضر الورقيه ١,٥ وبالثمار ٠,٢ يمتزج بالماء و الأسيتون و البنزين و الكلوروفورم و رابع كلوريد الكربون والكحولات و التلوين	أثره المتبقي قصير لوجود تركيبة الفينيل

تابع :

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمى
نالید : دیبروم **Nalid : Dibrome** **O,O-dimethyl-1,2-dibromo2,2-dichloro ethyl phosphate** CH_3 O Br POCH — CCl_2Br HO	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم له تأثير غير جهازى سميته على الطيور و الأسماك حد الأمان على الخضر ٠,٣ و الفاكهه ٠,٥ والخضر الورقيه ٣,٠ وبالثمار ٣,٠ لا يذوب في بالماء و يذوب في المذيبات الهيدروكربونية و الأروماتية المكلوره	أثره المتبقى متوسط
تراى كلوروفون :كلوروفوس : ديبتركس **Trichlorofon :Chlorophos: Dipterex** **O,O-dimethyl hydroxy-2-trichloro ethyl phosphate** O OH $(CH_3O)_2$ P — CH CCl_3	سمية متوسطه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٦٣٠مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غيرعكسي للانزيم له تأثير جهازى سميته الأوليه عاليه(**Initial toxicity**) فيؤثر على انزيمات الأكسده ذات الوظيفه المختلطه (MFO) سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠١ حد الأمان على الخضر ٠,٠١ واللحوم البيضاء ٠,٠١ و بالحبوب ٠,٠١ و بالبذور الزيتيه ٠,٠١ يذوب بالماء(١٤٥ جزء في المليون) والبنزين و الكحولات والكلوروفورم والمذيبات المكلوره يتحلل في الوسط الحامضي (٦)ويعطى الفابونا	أثره المتبقى متوسط (١٤يوم) أثره التراكمى ضعيف و يظهر في البول و اللبن و اللحوم تتخلص منه الحيوانات بالبول بمعدل ١,٤مللج/سم٣ب ول(٦٦%/١٢ ساعة
تتراكلورفينفوس: جاردونا **Tetrachlorvinphos : Gardona** **O,O-dimethyl-O-(2,4,5-trichlorophenyl)vinylethyl phosphate** CH_3O O ²CHCl Cl P ¹C 1 5' 4 Cl CH_3O O 2 Cl	سمية منخفضه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ١٦٠٠-٢١٠٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم له تأثير غير جهازى سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٢ يذوب في الماء بمعدل ١١ جزءفي المليون والزيلين(١٥%) والكلوروفورم (٥٠%) يتحلل مائيا عند pH =٨ ويبطئ بالوسط الحامضي	أثره المتبقى قصير أثره التراكمى ضعيف

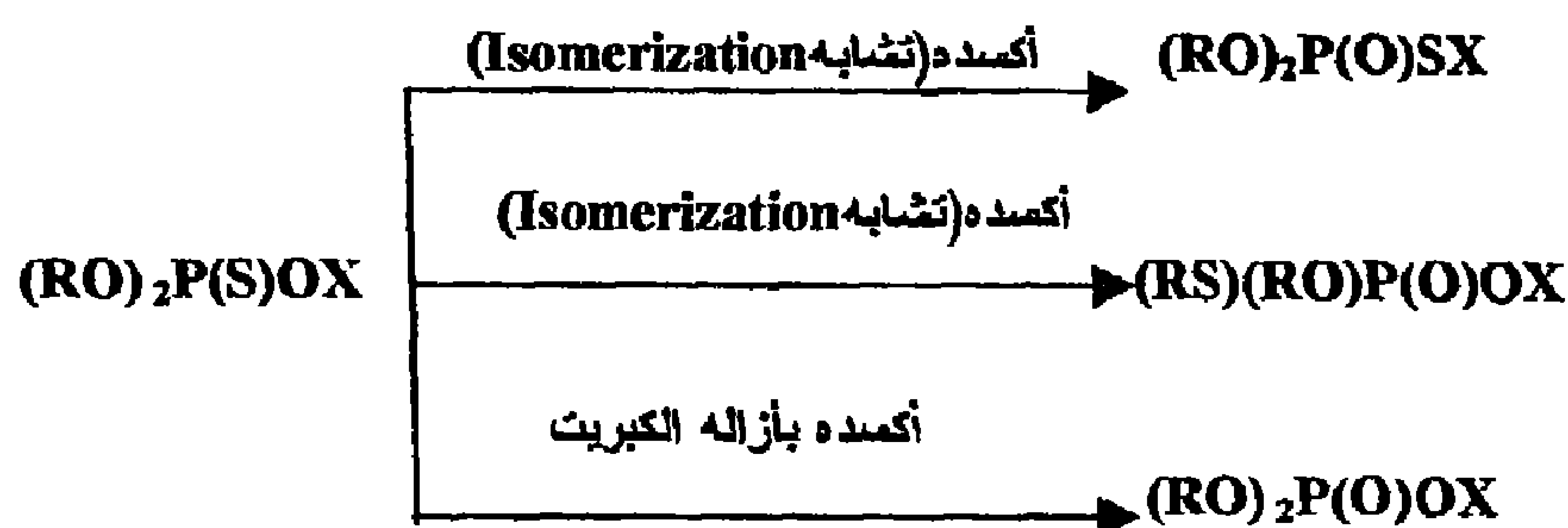
تابع

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
كوراكرون : سيليكرون Curacron :Selecron O-ethyl,O–propyl-O-(2-chloro-4-bromo phenyl) phosphate	سمية منخفضه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٦٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم له تأثير غير جهازى سميته علي الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٠٥ حد الأمان علي يذوب بالماء بمعدل ٢٠ جزء في المليون	أثره المتبقى قصير أثره التراكمى ضعيف
نيماكير : فينامفوس Nemacur : Fenamphos Ethoxy-N-propyl,O(4-methyl mercapto-3-methyl phenyl) phosphate $(CH_3)_2CHNH$, CH_3CH_2O, P, O, CH_3, SCH_3	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٥٧ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم له تأثير جهازى سميته علي الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٠٦ حد الأمان علي يؤكسد ميكروسومات الأكسده ذات الوظيفه المختلطه ثابت بالوسط المتعادل وينحل بالوسط الحامضى(pH=2) فينهار ٤٠% /٤٠ يوم	أثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الفينيل
Chlorvinphos:كلورفينفوس O,O-dimethyl-O-(2,4,-dichloro phenyl) phosphate $(C_2H_5O)_2$ P(=O)- O - C = C(Cl)(H), Cl, Cl	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٣٩ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم له له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٨ حد الأمان علي يذوب بالماء بدرجه متوسطه عند pH ٤-٧و يذوب بمعظم المذيبات العضويه يغلى عند ١١٠م وضغطه البخارى ١,٧x١٠-٧	أثره المتبقى قصير
تمارون : ميثاميدوفوس Tamaron : methamidophos O,S-dimethyl ester amideof phosphoric CH_3O, CH_3S, P(=S)—NH_2	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٩,٩ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٤ حد الأمان علي	أثره المتبقى طويل

٢- عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك (Phosphothioc family derivatives)

وهى إسترات لحمض الفوسفوثيويك وهى أسترات منخفضة السمية للثدييات وذوات الدم الحار عن أفراد العائلة السابقة بينما سميتها للحشرات والأكاروسات عالية لذا أتسع نطاق أستخدامها كمبيدات حشرية وأكاروسيه .

أفرادها مناهضات (مثبطات) قوية لإنزيم الكولين أستيريز (Anti cholinesterase) خاصة بعد تأكسدها و تحولها من المشابه ثيونو (Thiono (RO)2P(S)OX) إلى المشابه ثيولو (Thiolo : (RO)2P(O)SX):



وتتميز أفرادها بفترة بقاء طويلة لمتبقياتها (long resiclual affect) عن أفراد المجموعة السابقة حيث أنها ذات تركيبات متفاوتة :

٢-١-داى ميثوكسى أو إيثوكسى فوسفوثيويك والمجموعة التاركة سلسلة مستقيمة:

وتمثل هذة المجموعة أفراد قليلة من المركبات منخفضة السمية للثديات والحيوانات ذات الدم الحار عما لوكانت مجموعتى إيثوكسى فتزداد سمية أفرادها تتدرجيا بزيادة عدد ذرات الكربون وحتى أربع ذرات كربون ثم تنخفض بعد ذلك بزيادة طول السلسلة ويعزى ذلك لتأثير التركيب البنائى للجزيئى وتأثيرة الإليكترونى على السمية والمقاس بثابت هامت (Hmmett constant : δ) والذى يعد كمعيار فيزوكيميائى لقياس التأثيرات الإستبدالية الإليكترونية مما يفيد معه التنبؤ بإحتمالية التعرف على فاعلية (سمية) تركيبة بنائية جديدة حيث :

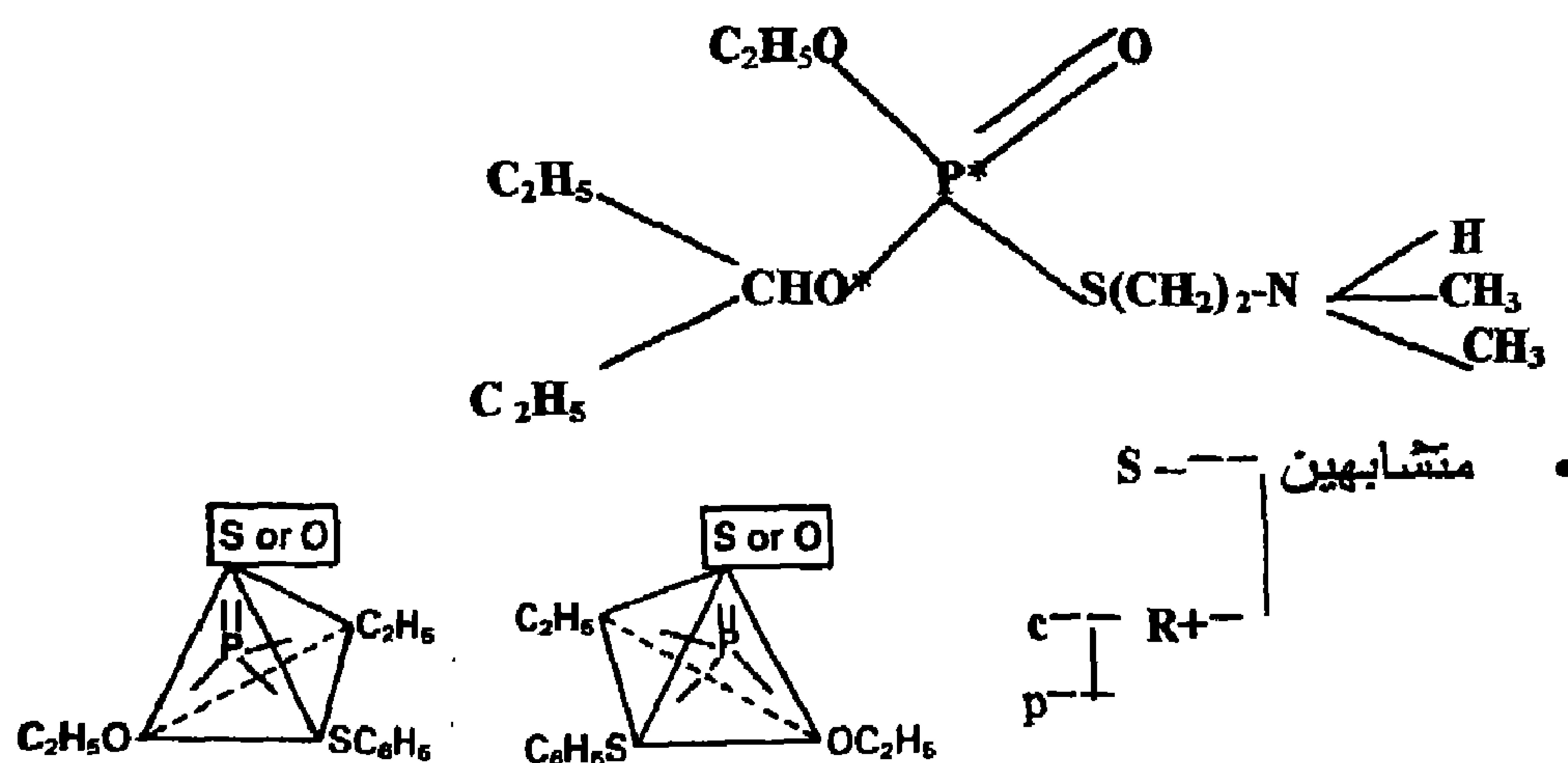
p. δ = لو K (ثابت معدل الاستبدال) ÷ K. (ثابت معدل الجزئيى الغير مستقطب : ثابت الاتزان)

حيث δ = ثابت هامت ، P ثابت يعتمد على طبيعه التفاعل

كما يعزى التأثير الفراغى (Esteric effect) والناشيء عن الطول المحدد للسلسلة بأربعة ذرات كربون حيث يقاس التأثير الفراغى (Es) خاصة مع المتشابهات الضوئية و الهندسية وهو ما يظهر على ثابت الميل (k a) والفسفره (k p) والتثبيط (ki) كما بالجدول التالى رقم (١١-٤)

جدول رقم (١١-٤): مشابهات الأنزيم و ثوابت الفسفره و التثبيط :

مشابهات المركب	مصدر أنزيم الاسيتيل كولين استيريز	ثابت المواتمه(Ka) مول⁻ x ١٠ ⁴	ثابت الفسفره (Kp) د⁻١	ثابت التثبيط (Ki) مولر⁻١ د⁻١ x ١٠ ⁴
Sc Sp	بوفين	٠,٩٤٤	٨٧,٤	٩٢,٦
Sc Rp	بوفين	٢٣٤	١٥,٥	٠,٠٦٤٨
Sp Rc	بوفين	٢,٠	٥٦,٧	٢٨,٤
Rc Rp	بوفين	٢٩٨	٥,٠٢	٠,٠١٧٤
Sc Sp	المخ	٠,٦٧٠	١١١	١٦٥
Sc Rp	المخ	٨٦,١	٦,٠٨	٠,٠٧٠٦
Sp Rc	المخ	٠,٥٤٨	٨٠,٣	١,٤٦
Rc Rp	المخ	١٩٥	٣,١٣	٠,٠١٦٠



Fonofos and its oxon

ويلاحظ أن أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Mercapto sulpher) وتحولها للمشتق التأكسدى الأول : سلفوكسيد (Sulfoxide) تؤدي إلي زيادة سميتها وتزداد أكثر و تدريجيا بزيادة الأكسدة تدريجيا وتحولها للمشتق التأكسدى الثانى : سلفون (Sulfone) و لكن من الأهميه بمكان فى هذا الصدد ملاحظة أن زيادة الأكسده يصاحبها إنخفاض فى درجة الثبات النسبى (Relative stability) للمشتق الناتج:

$$-CH_2-S-CH_2- \qquad -CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-CH_2- \qquad -CH_2-S(=O)_2-CH_2-$$

$$\text{Thioether} \xrightarrow[\text{NADPH, } O_2]{\text{mono-oxygenase}} \text{sulphoxide} \xrightarrow[\text{NADPH, } O_2]{\text{mono-oxygenase}} \text{sulphone}$$

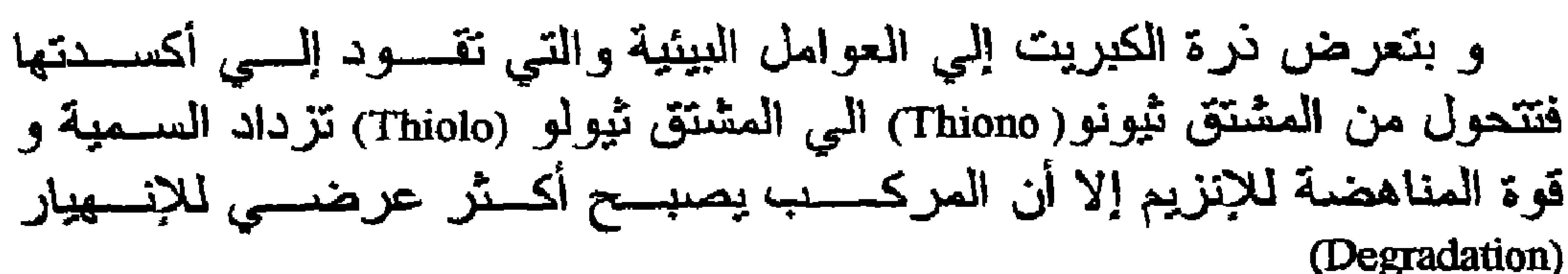
$$(CH_3)_2P(S)O\text{-}(CH_2)_2\text{-}S\text{-}C_2H_5 \xrightarrow{\text{Oxd}} (CH_3)_2P(S)O\text{-}(CH_2)_2\text{-}S(O)\text{-}C_2H_5$$

سلفوكسيد(Sulfoxide)

$$\downarrow$$

$$(CH_3)_2P(S)O\text{-}(CH_2)_2\text{-}S(O)O\text{-}C_2H_5$$

سلفون(Sulfone)



و بتعرض ذرة الكبريت إلي العوامل البيئية والتي تقـــود إلـــي أكســـدتها فتتحول من المشتق ثيونو (Thiono) الي المشتق ثيولو (Thiolo) تزداد الســمية و قوة المناهضة للإنزيم إلا أن المركـــــب يصبـــح أكـــثر عرضـــي للإنـــهيار (Degradation)

و يلاحظ إحتواء بعض أفرادها علي جزئية (شطرة) ثيو إيثـــير (Thio ether moiety) أو جزئية كارباماات (Carbamate moiety) أو قـــد تحتـــوي علـــي الأثنين معا كما في مركب فاميدوثيون (Vamidothion) :

$$(CH_3O)_2P(=O)-S-CH_2.CH_2-S-CH(CH_3)-C(=O)-N(H)-CH_3$$

Thioether moiety — Carbamate moiety

Vamidothion

جدول رقم(١١-٥):أفرد عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك وصفاتها السامة

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمى
ميتاسيستوكس : ميثيل ديميتون Meta systox : Methyl demeton O,O-dimethyl O(2-methyl thio ethyl) phosphorothioate C_2H_5O, C_2H_5O – P(=O) – $SCH_2CH_2SC_2H_5$	سمية متوسطة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٤٠-٨٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط عكسى للإنزيم له له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٣ حد الأمان على اللحوم واللبن و البيض ٠,٠٥ وبالخضر ٠,٢ و بالخضر الورقيه ٠,٥ وبالموالح٠,٥ وبالفواكه ٠,٧ يتأكسد للمشتق ثيولو و سلفوكسيد و السلفون له سمية أولية عالية (High Initial toxicity) يذوب بالماء (٣٣٠ جزءبالمليون) ويذوب المشابه ثيولو بمعدل ٣٣٠٠ جزء فى المليون كما يذوب بمعظم المذيبات العضوية .	اثره المتبقى متوسط
سيستوكس : ديميتون $(C2H_5O)_2P(S)O(CH_2)$-S-C_2H_5 O,O-diethyl O(2-methyl thio ethyl) phosphorothioate $(C_2H_5O)_2$ P(S)- $S(CH_2)_2SC_2H_5$	سميته متوسطه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ١٩٨ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط عكسى للإنزيم له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٥ يتأكسد للمشتق ثيولو و سلفوكسيد و السلفون يمتزج بالماء و يذوب فى الأسيتون والايثانول حد الأمان على	اثره المتبقى متوسط

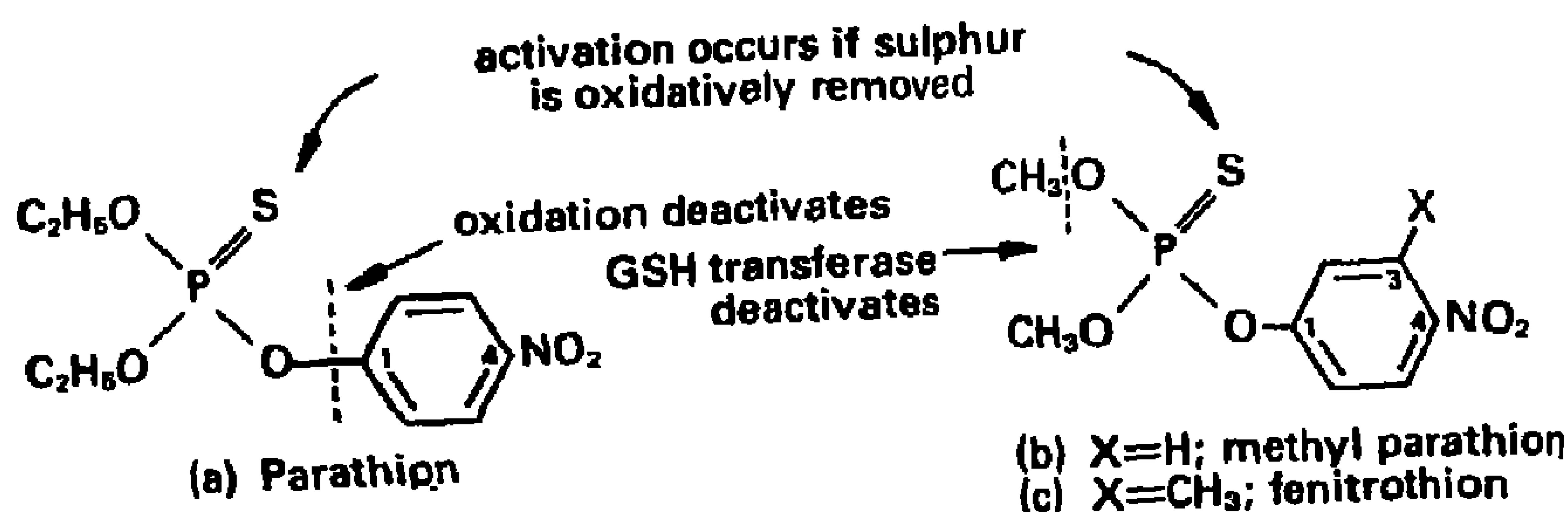
٢ -٢-داى ميثوكسى أو إيثوكسى فوسفوثيويك والمجوعة التاركة آروماتية:

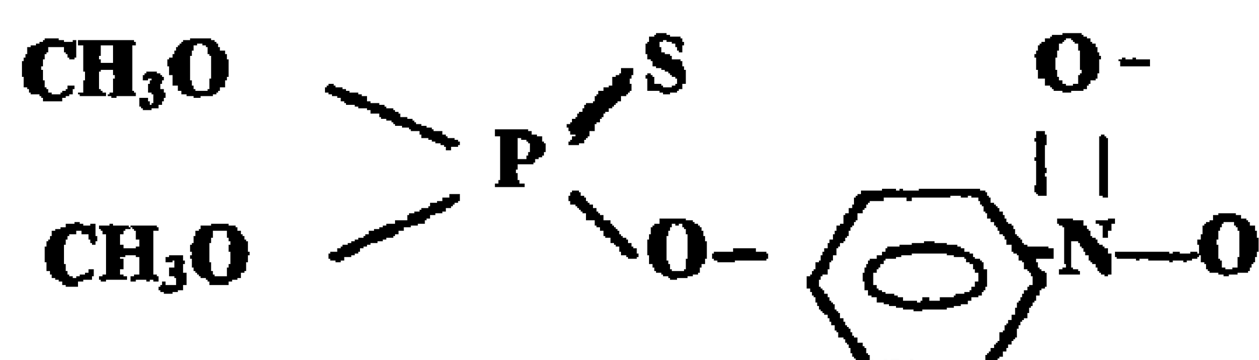
حيث تكون مجموعة الالكوكسى (ميثوكسى أو إيثوكسى) والمجموعة التاركة حلقة آروماتية (Aromatic ring) . وتكون سمية مجموعة الميثوكسى منخفضة للثدييات و ذوات الحار عما لو كانت مجموعة إيثوكسى .

و تزداد سمية هذة المجموعة بالإستبدال على الحلقة الأروماتية خاصة الإستبدالات التى تضفى على الحلقة صفات حامضية (Acidic properties) وعلى وجه الخصوص المجاميع الدالة التالية ذات التأثير الايحائى (الحثى) الساحب للإلكترونات (Inductive effect: -I) مثل النيترو(NO_2) والكبريت (S) والسيانو (CN-) والهالوجينات.

وتزداد تأثيرها أكثر عند الإستبدال فى الوضع بارا (p-position) بالحلقة فتزداد صفاتها الحامضة أكثر وبالتالى فاعليتها البيولوجية (السمية) والمعبر عنها بقوة التثبيط (Inhibition : I_{50}) أو اللوغاريتم السالب لقيمة قوة التثبيط ($p\ I_{50}$) والتى تتوافق والدرجات العالية من الإليكتروفيلية حول ذرة الفوسفور والتى تظهر مقدرة تركيبة الجزيئى البنائية لإشتراكها مع الشق النيوكليوفيللى والمستقبل الحيوى أو البيو كيميائى والتى تزداد بوجود التأثير الايحائى السالب بالحلقة.

ويزداد تأثيرة الإيحائى (الحثى) أكثر عندما يكون فى الوضع بارا بالحلقة فيكون أكثرسمية يلية الوضع ميتا فالوضع أورثو ، حيث تنخفض السمية تتدرجيا بسبب إنخفاض قيمة ثابت الموائمة (Affinity constant: Ka) وبالتالى ثابت الفسفرة (Kp) والتثشيط (Ki) لإنخفاض قوة مناهضة المركب للإنزيم وهو مايظهر مع مركب ميثيل باراثيون بالشكل التالى شكل رقم (١١-١٥) :





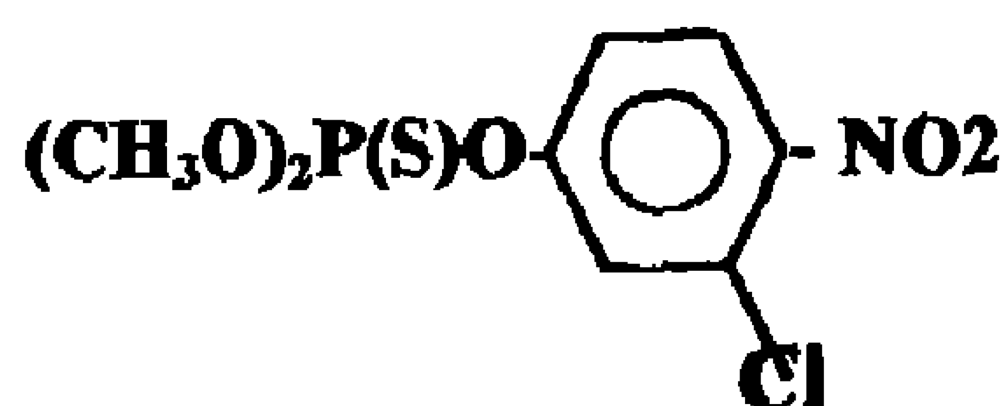
(p -nitro parathion) بارا-نيترو باراثيون

< ميتا-نيترو باراثيون m -nitro parathion) < بارا-نيترو باراثيون (p-nitro parathion)
أورثو-نيترو باراثيون (o-nitro parathion)

أتجاه إنخفاض قيمة التأثير الحثي السالب فتنخفض قيمة ثابت المواتمه و الفسفره و التثبيط
اتجاه إنخفاض قوة المناهضه لإنزيم الاسيتيل كولين استيريز(الفاعليه البيولوجيه-السميه)

شكل رقم(١١-١٥): تأثير عامل الحث السالب ومكانة بالحلقة على الفاعلية

وعند أدخال مجموعة ساحبة أخرى للإلكترونات على الحلقة مثل ذرة هالوجين (كلور) بالمركب السابق أدت لزيادة الفاعلية : السمية لبعض الكائنات وإنخفاضها للبعض الآخر فزدات الفاعلية البيولوجية للحشرات والأكاروسات وأنخفضت السميه للثدييات والحيوانات ذات الدم الحار وهو ما يظهر فى مركب الكلورويثون (Chlorothion):



مركب الكلوروثيون (Chlorthion)

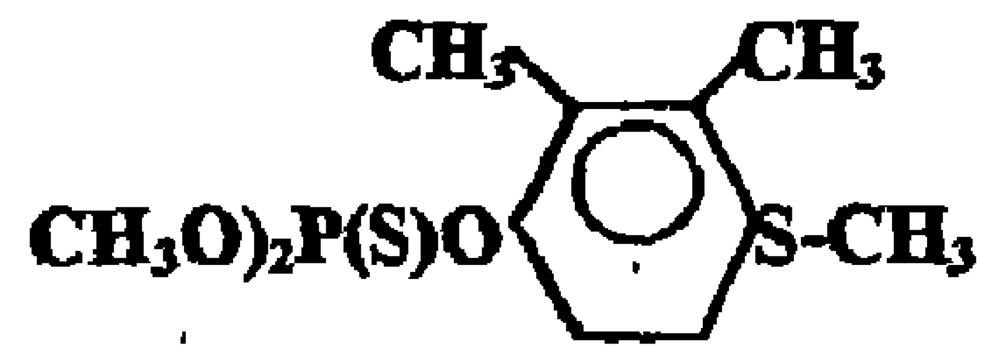
أما عند أدخال ذرة كلور ثانية لمركب البوتاسان (Potaasan) وتكوين المركب كلوروبوتاسان السام ذو الفاعلية البيولوجية العالية (مناهضة عالية لإنزيم الكولين أستيريز) والتى بلغت ١٠٠ ضعف قدر البوتاسان

وقد يحدث قصور فى التأثيرات الإليكترونية أى قصور فى ثابت هامت: δ) نتيجة لتداخل عامل الرنين بالحلقة بين الإستبدال الناتج ومركز التفاعل فعند حدوث أستبدالات بحلقة الفينول أو الإتيلين يحدث جذب إليكترونى للإستبدال بارا وكذلك بمجموعة الهيدروكسيل الغنية بالإلكترونات بالحلقة العطرية وهنا يقدر ثابت هامت أولا ثم يقدر بالموضع المضاد: δ حيث الإستبدال المرتبط بمركز ناقص الإكترونات :

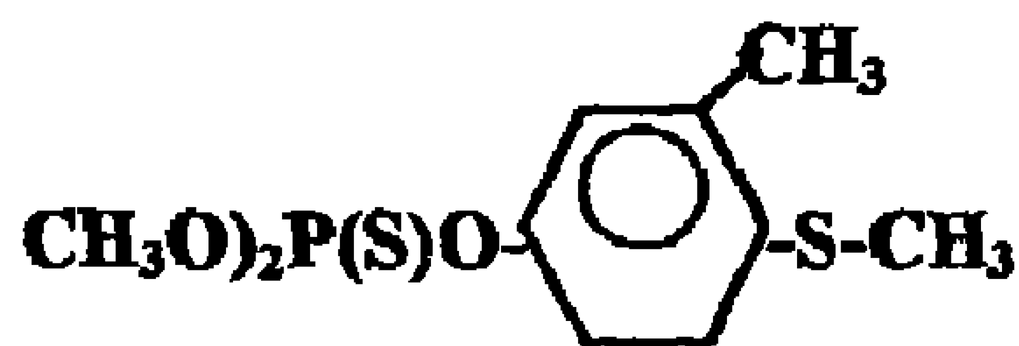
حيث ثابت الإستبدال القطبى: δ = لو(K / k) - لو (K / k)/ ٢,٤٨

حيث القيمة ٢,٤٨ هى عامل تقريبى لجعل القيمة (δ) على نفسى التدريج النسبى لقيمة ثابت هامت (δ) حيث نفس المعادلة يمكن إستخدامها لقياس وحساب ثابت هامت للإستبدال بالحلقة العطرية .

أما عند أتصال مجاميع مانحة (طاردة) للالكترونات (Electron donner) أى لها تأثير أيحائى موجب (Inductive effect) مما يؤدى بدورة لزيادة الكثافة الاليكترونية على ذرة الفوسفور فتنخفض الكثافة الإليكترونية بطرف حلقة الفينول وتزداد تدريجياً نحو ذرة الفوسفور والتى يجب لكى تؤدى فعلها أن تكون عليها شحنت موجبة جزئيا وهو ما يؤدى بدوره لإنخفاض الموائمه فالفسفره و التثبيط و الفاعلية البيولوجية (السمية) وهو عكس ما يحدث مع الإستبدالات الساحبة للإليكترونات ، فعند أدخال مجموعه ميثيل بمركب الفينثيون (Fenthion) أدت لإنخفاض السمية تماما وأعطاء مركب عديم السميه:



مركب عديم السميه بعد أدخال مجموعة طاردة أخرى للألكترونات



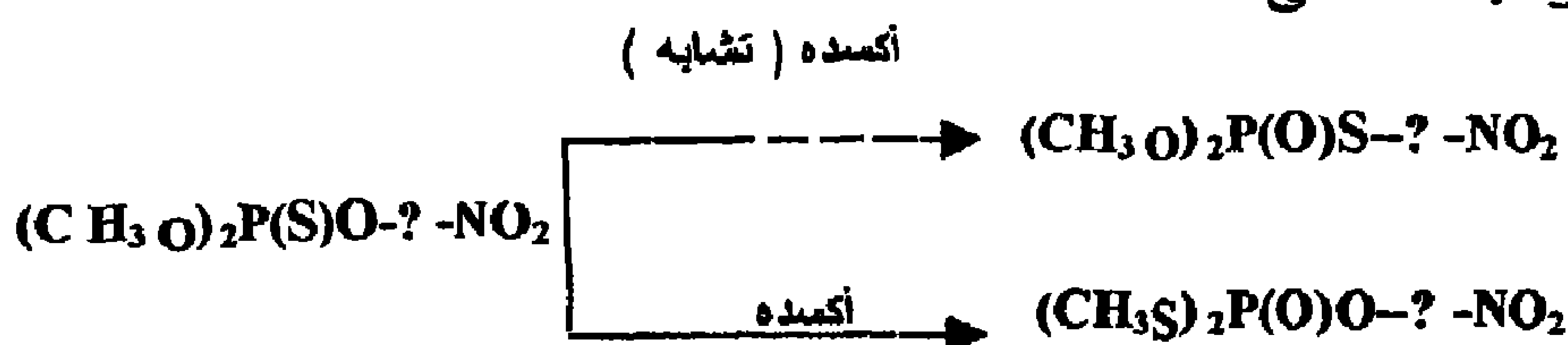
مركب فينثيون(ليباسيد :بايتكس)

وتتميز أفراد هذة المجموعة بفترة بقاء طويلة للمنبقيات Long residual ، effect) و يلاحظ انه عند حدوث أكسدة لذرة الكـــبريت المرتبـــطة بالربطـــة الزوجية بالفسفور وتحولها لأكسيجين أى تحول المركب من فسفوثيويك الـــى فوسفات :



فوسفوثيونات　　　　　فوسفات

أو تحدث عملية تشابه نتيجة الأكسدة الخفيفـــة(تشـــابة Isomerizotion:) فيتحول المركب من الثيونوفوسفات (Thiono phosphate) الى المشتق التأكسدى ثيولوفوسفات (Thiolo phosphate) و هو مايحدث عند تمثيـــل هـــذة المركبـــات حيويا بالجسم والمشتق التأكسدى أكثر مناهضة للإنزيم وبالتالى أكثر ســـمية عن المركب الاصلى:



وترجع زيادة سمية المشتق ثيولو (Thiolo) لقوة وزيادة درجة موائمتـــة وبالتالى أنطباقة القوى على سطح 'لإنزيم و هو مـــايعزى بـــدورة الـــى درة الأكسيجين بالرابطة الزوجية حيث الأكسيجين أكـــثر كهروســـالبية More ، electronegative) عن ذرة الكبريت وبالتالى فعند حدوث رنين للرابطة الزوجيـــة تظهر شحنة موجبة جزئية على درة الفوسفور أكـــبر عمـــا لوكـــانت هـــذة الرابطة لذرة كبريت وهو ما يزيد بـــدورة مـــن الإليكتروفيليـــة حـــول ذرة الفوسفور والتى بدورها تعزى لقوى الإرتباط الهيدروفوبية الكارهـــه للمـــاء قوى فان در فالس إلا أن المشتق ثيولو يقل ثباته ويصبح عرضى للإنهيار:

جدول رقم (١١-٦): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داى الكوكسى و السلسله الجانبية حلقه أروماتية :

الأثر المتبقى والتراكمى	مستوى السمية	المركب
أثره المتبقى طويل له أثر تراكمى بقشور المولح (Peel وليس اللب)	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ١٤-٢٤ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط عكسى للإنزيم له تأثير جهازى يتأكسد للمشتق الأكسيجينى ميثيل باراكسون له سمية أوليه عالية سميته للطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠٢ يذوب بالماء (٥٠جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى أكثر من الحامضى	ميثيل باراثيون :ميثافوس Methyl parathion :methaphos O,O-dimethyl,O-(p-nitrophenyl) phosphothioate $(CH_3O)_2P(S)O-C_6H_4-NO_2$
أثره المتبقى متوسط أثره التراكمى ضعيف	سمية منخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٨٨٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط غيرعكسى للانزيم له تأثير جهازى سميته ضعيفة للطيور و الأسماك يتأكسد للمشتق الأكسيجينى كلوروكسون الأكثر مناهضه (سمية) للانزيم يذوب بالماء (١٢٥جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه ويمتزج مع البنزين والكحول والإيثير يتحلل مائيا بالوسط القلوى درجتي إنصهاره و غليانه :٢٥و١٢٥ م علي الترتيب	كلورثيون Chlorothion O,O-dimethyl,O-(3-chloro-4-nitrophenyl) phosphothioate $(CH_3O)_2P(S)O-C_6H_3(Cl)-NO_2$
أثره المتبقى متوسط (٢٠-٤٢ يوم بالنبات و ١٠-٢٠ يوم بالتربه ينهار ببكتريا *B.sutles* أثره التراكمى ٣,٨	سمية منخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٥٠٠-٥١٦ مللج/كج له تأثيرلامس ومعدى قوى و مثبط غير عكسى للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠٥ حد الأمان باللحوم الحمراء ٠,٠٥ وبالحبوب النجليه ١٠,٠ و بلبن الأطفال صفر وباللبن ٠,٠٠٢ و بالموالح ٠,٢ و بالخضر الجذريه ٠,٢ وبالثمار التفاحيه ٠,٥ و بالبذور ٠,١ يتأكسد للمشتق الأكسيجيني ثوميأكسون بينما أختزال مجموعة النيترو لأمين طبيعيا أو حيويا تقلل السميه يمتزج بالماء ويذوب بقله بمعظم المذيبات العضويه درجتي إنصهاره و غليانه ٣,٤ م١٦٢ م علي الترتيب	ثوميثيون :فنيتروثيون :فوليثيون Sumithion:Fenitrothion:Volithion O,O-dimethyl,O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphothioate Sumicombi: ٥٠% ثوميثيون+٢٥% ثوميسيدين Sumibas: ٤٥%ثوميثيون +٣٠% أوسيك $(CH_3O)_2P(S)O-C_6H_3(CH_3)-NO_2$

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقي والتراكمي
فينثيون :ليبيسيد : بايتكس : ميركابتوفوس Fenthion:Lebaicid:Baytex :mercaptophos O,O-dimethyl,O-(3-methyl-4-methyl mercapto phenyl) phosphothionate S $(CH_3O)_2$ P- O CH$_3$ SMe	سمية متوسطه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٢١٥-٢٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط عكسى للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠١ حد الأمان بالحوم ٠,٢ و بالحبوب ٠,١٥ وبلبن الأطفال صفر و باللبن ٠,١٥ و الخضر الورقيه ٠,١ و بثمار الموالح ٠,٢ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى فيناكسون كما يتأكسد للمشتقين : سلفوكسيد و سلفون يذوب بالماء(٥٤-٥٦جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه كالكحولات و الهيدروكربونات العضويه	أثره المتبقى متوسط(١٤-٣٥ يوم) أثره التراكمى متوسط
رونل: تراى كلورميتافوس : ترولين Ronnel:Trichlorometaphos: Trolene O,O-dimethyl,O-(2,4,5-tri chlorophenyl) phosphothionate CH_3O S Cl P CH_3O O Cl Cl	سمية متوسطه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٥٦٧-٧٤٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم له تأثير جهازى يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للأنزيم يذوب بالماء(٤٦جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه كالاسيتون و الإيثير و رابع كلوريد الكربون يتحلل مائيا بالوسط القلوى درجة انصهاره ٤٧: م وضغطه البخارى ٨×١٠$^{-٤}$ مم ز و معدل تطايره ٨ مللج/م مكعب	أثره المتبقي متوسط أثره المتبقي متوسط
بروموفوس ميثيل :نيكسيون Bromophos methyl : Nexion O,O-dimethyl,O-(1,5-dichloro bromophenyl) phosphothionate CH_3O S Cl P O Br CH_3O Cl	سمية منخفضه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٤١٠-٣٧٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠٣ حد الأمان باللحوم البيضاء ٠,٥ و باللبن ٠,٠٠٨ وبالحبوب الذريه ٠,١ و بالبذور ٠,٠٢ و الخضر ٠,٠٢ وبالعلف ٠,٠٥ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضه للأنزيم يذوب بالماء(٤٠جزء فى المليون) وبالمذيبات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى و ثابت بالوسط الحامضى درجه انصهاره ٥٤ م وضغطه البخارى ١,٣×١٠$^{-٤}$	أثره المتبقى متوسط أثره التراكمى ضعيف

تابع :

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقي والتراكمي
بروموفوس ايثيل : نيكساجان **Bromophos ethyl : Nexagan** **O,O-diethyl,O-(1,5-dichloro 4-Bromo phenyl) phosphothionate** CH_3O S Cl CH_3O P O Br Cl	سمية متوسطة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غيرعكسى للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضه (سميه) للأنزيم حد الأمان له في اللحوم و اللبن و الخضرو الموالح ٠,٠٢ و بالحبوب ٠,٠٥ و بالثمار التفاحيه ٠,١ و البذور الزيتيه ١ يذوب بالماء(٢٠جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى و ثابت بالوسط الحامضي	أثره المتبقى متوسط أثره التراكمى ضعيف
فوكسيم : بايثيون : فولاتون : فالكسون **Phoxium:Baythion:Folaton :Valexone** **O,O-diethyl-thiophosphoryl Oxyiminophenyl aceto nitrile** C_2H_5O S P C_2H_5O O–N=C– CN	سمية منخفضه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ١٧٨١–١٨٤٥ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠١ يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضه (سميه) للأنزيم له سمية أولية عالية يذوب بالماء(٧ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضويه كالكحولات والأسترات والكيتونات والهيدروكربونات العضويه الأليفاتيه يتحلل مائيا بالوسط القلوى بسهوله	أثره المتبقى طويل أثره التراكمى بسيط
باراثيون : فوليدول **Parathion : Folidol** **O,O-diethyl,O-(p- nitrophenyl) phosphothionate** C_2H_5O S P C_2H_5O O NO_2	سميةعالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٣,٦–١٣ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غيرعكسى للانزيم يؤثر على الأنزيم بالجنين بالمراحل الأخيره في البيضه له تأثير جهازى حد الأمان له في الخضر ٠,١و الفاكهة ٠,٢ و الثمار ٠,٢ و الخضر الورقية ١,٥ يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضة للأنزيم :باراكسون أما أختزال مجموعة النيترو الى أمين طبيعيا أو حيويا فتقلل من سميته يذوب بالماء(٢٠جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضويه كالكحولات والأسترات والكيتونات والهيدروكربونات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى أكثر من بالوسط الحامضي مجموعة النيترو بالوضع بارا> ميتا < أورثو لزيادة درجة حامضية الحلقة	أثره المتبقى طويل أثره التراكمى ضعيف

تابع :

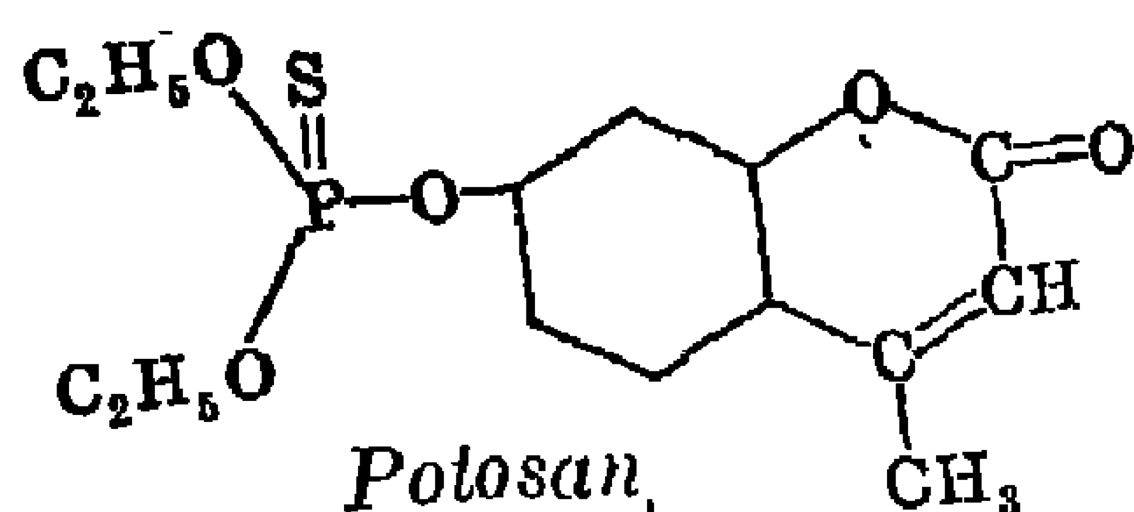
المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقي والتراكمي
أبات Abate O,O-dimethyl 4,4-thiophenyl phosphthioate $\left[(CH_3O)_2P(=S)-O-C_6H_4\right]_2S$	سميةمنخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم تأثيره غير جهازى يتأكسد المشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضة للأنزيم يتأكسد المشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضه (سميه) للأنزيم كما يتأكسد بفعل الضوء و الحراره يمتزج بالماء و معظم المذيبات العضويه عدا الهيدروكربونات المشبعة	أثره المتبقي قصير أثره التراكمي ضعيف يستخدم في مكافحة الآفات الطبيه و البيطريه
توكثيون: بروثيوفوس Tokthion : Prothiophos O,O-dimethyl-2 - carbomethoxy methyl vinyl phosphate	سميةمنخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ١٠٠٠-٢٠٠٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غيرعكسي للانزيم له تأثير جهازى يذوب بالماء(١٧جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه كالسيكلوهكسان والأيزوبروبانول و التلوين ضغطه البخارى > ١٠-٥ ملليبار	أثره المتبقي متوسط أثره التراكمي ضعيف

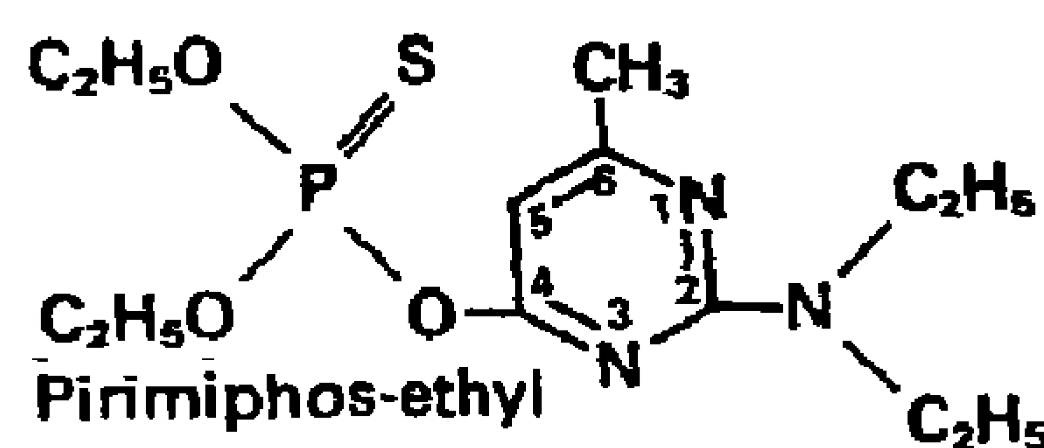
٢-٣-داى ميثوكسى(إيثوكسى) فوسفوثيويك والمجموعه التاركه حلقه غير متجانسه :

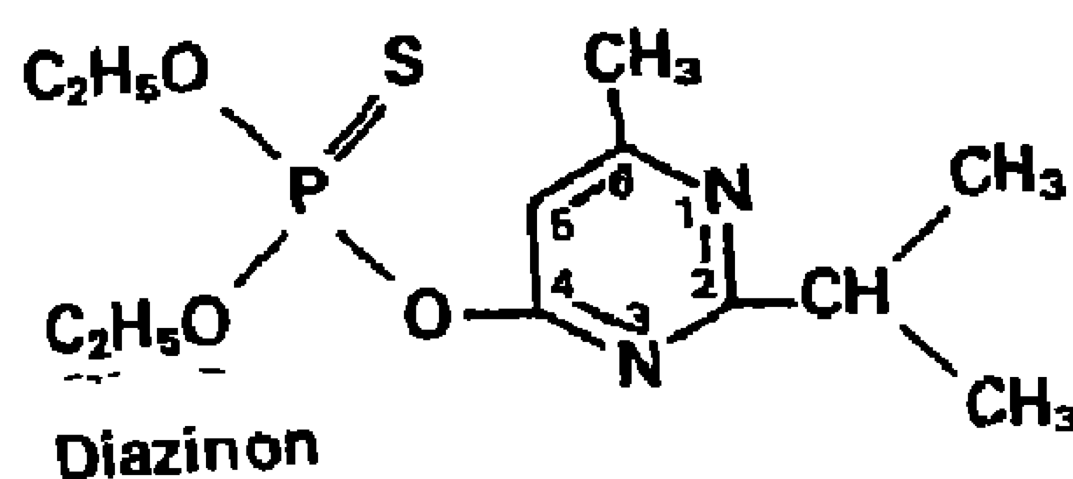
حيث تكون مجموعتى الألكوكس مجموعـــة ميثوكســي أو ايثوكســي وتكون المجموعة الثانية حلقة غير متجانسة (Heterogenous) .

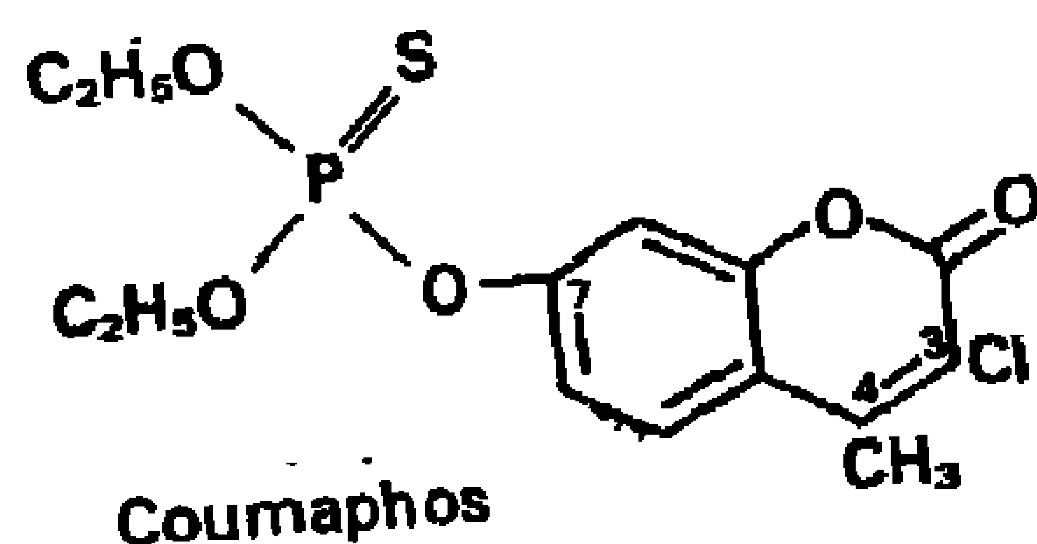
وتمتاز هذه المجموعة بسميتها المرتفعة للثدييات وذوات الـــدم الحــار ونشاطها الإبادى العالى من حيث فاعليتها للآفات خاصة الحشرات .

والجدول التالى يبين أمثلة لبعض أفراد هذه المجموعة من عائله مشتقات حمض الفوسفوثيويك وصفاتها السامة ، جدول رقم (١١-٧) :









جدول رقم (١١-٧): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داى الكوكسى و السلسلة الجانبية حلقة أروماتية :

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمى
بريموفوس ميثيل : أكتيليك **Primophos methyl : Actelic** **O,O-dimethyl, O-(2- dimethyl amino,4-metylpyridyl phosphate** $(C_2H_5)_2$ N- ... CH_3 ... S ... P $(OCH_3)_2$	سميتة منخفضه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٠٠٠-٢٠٥٠ ملجم/كجم له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٦ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للأنزيم يذوب بالماء(٥جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى بسهولة	أثره المتبقى طويل أثره التراكمى بسيط
ديازينون : ديازول **Diazinon : Diazole** **O,O-diethyl,O-(2-isopropyl-4-methyl 1,6-pyrimidyl phosphorothioate** $(C_2H_5O)_2$ P(=S)- O - ... N ... $CH(CH_3)_2$ ... CH_3	سميةعالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ملجم/كجم له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم تأثيره غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٢ حد الأمان في اللحوم واللبن و الخضرو الموالح ٠,٠٢ و الحبوب ٠,٠٥ و الثمار التفاحيه ١,٠ و البذور الزيتيه ١ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للأنزيم يذوب بالماء (٤٠جزء في المليون) و يذوب في المذيبات العضوية	أثره المتبقى طويل نسبيا أثره التراكمى بسيط
دورسبان : كلوربيريفوس **Dursbane : Chlorpyrifos** **O,O-diethyl,O-(2,4,6-trichloro-2-pyridyl) phosphorothioate** C_2H_5O, C_2H_5O P(=O) O ... Cl Cl N Cl	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٧-٣٧ ملجم/كجم له تأثير لامس ومعدى و مثبط غير عكسى للانزيم تأثيره غير جهازى له أثر كبير على السمك والطيور و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ حد الأمان في الحبوب ٠,١ والثمار الحجريه٠,٢ و الثمارالتفاحيه٠,٥ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للأنزيم كما يتأكسد بفعل الضوء و الحراره يذوب بقلة في الماء(٢جزء في المليون) و بالأيسوأكتان ٧٩% وبالميثانول ٤٣ %	أثره المتبقى طويل أثره التراكمى ضعيف

تابع

الأثر المتبقي والتراكمي	مستوى السمية	المركب
أثره المتبقي متوسط أثره التراكمي ضعيف	سمية متوسطة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ملج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط غير عكسي للاتزيم له تأثير غير جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠١٥ حد الأمان في الخضر ٠,١ و بالفاكهة ٠,٢ والثمار ٠,٢ و بالخضر الورقية ١,٥ يذوب بالماء وبمعظم المذيبات العضوية يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضة للاتزيم	كومافوس : كورال :كوفال **Coumaphos : Co-Ral : Cofal** **O,O-diethyl,O(3-chloro-4-methyl–7-coumarine phosphorothioate** C_2H_5O S CH$_3$ P O Cl C_2H_5O O O O
أثره المتبقي طويل أثره التراكمي بسيط	سمية منخفضه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للاتزيم له تأثير غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضة للاتزيم يذوب بالماء وبمعظم المذيبات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى	بوتاسان **Potasan** **O,O-diethyl, O-(4-methyl coumarinyl) thiophosphate** C_2H_5O S CH$_3$ P C_2H_5O O O O
أثره المتبقي متوسط نسبيا أثره التراكمي بسيط	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٣٧٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للاتزيم تأثيره غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضة للاتزيم يذوب بقلة في الماء و يذوب في المذيبات العضوية	أفوجان : بيرازوفوس **O,O-diethyl,O-(5-methyl-6-ethoxy carbonyl pyrazole-1,5-pyramidyl –2-yl) phosphorothioate** $C_2H_5O_2C$ N N S OC_2H_5 O P H_3C N OC_2H_5

٣-عائله مشتقات حمض الفوسفوداى ثيويك :

وهى إسترات حمض الفوسفوداى ثيويك وأفراد هذه العائلة أكثر إنتشـار وإستخداما لقله سميتها على الإنسان والثدييات و ذوات الدم الحار و غالبا مـا تؤثر بالملامسة وأثرها المتبقى طويل (long residual effect)

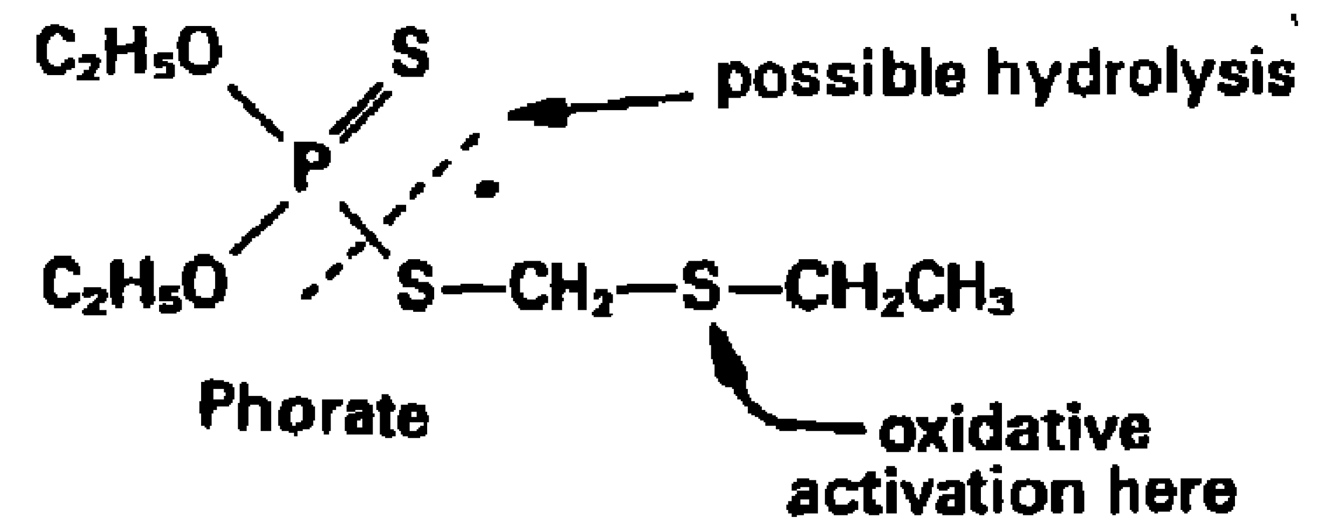
وتأخذ أفراد هذه العائلة إحدى التركيبات الثلاثة التالية والتى كـل منـها تتفاوت من حيث درجة وإختيارية سميتها :

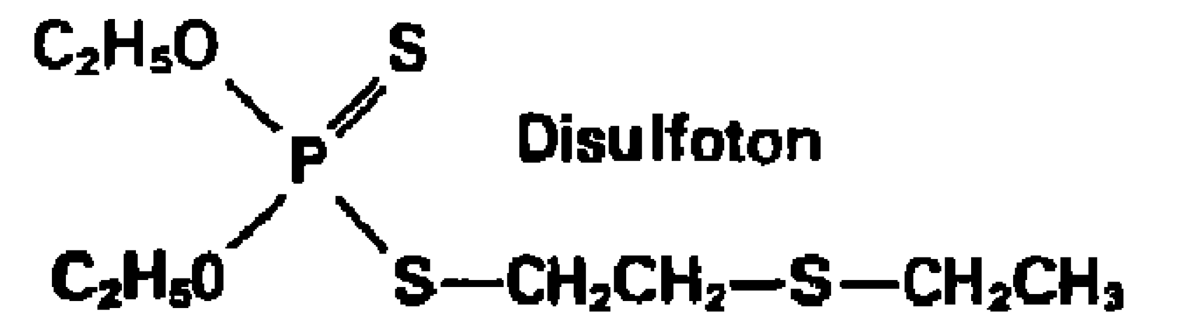


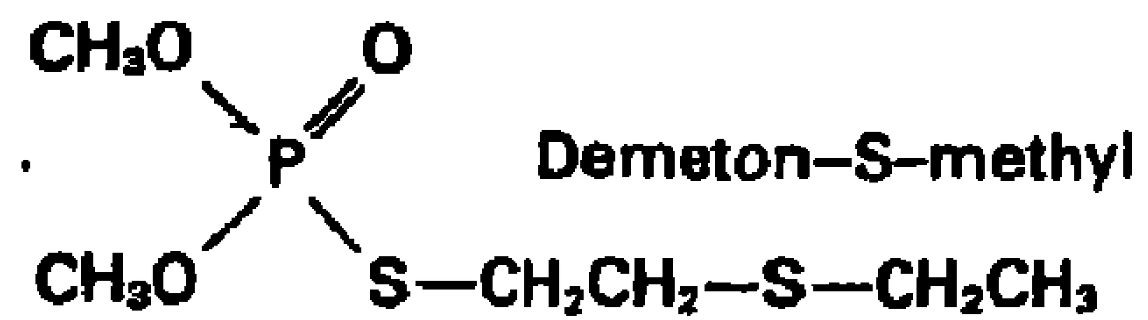
حيث مجموعتى الالكوكس ميثوكسي أو ايثوكسي
اما المجموعه R فهى اليفاتية
سميتها منخفضه للثدييات وسامة للحشرات والاكاروسات
لها صفات جهازية عالية
كالفوريت والدايسلفوتون والديميتون-كب-ميثيل



حيث مجموعتى الالكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي
أما المجموعه R فهى أما اليفاتية أو آروماتية
سميتها منخفضة للثدييات وعالية للحشرات





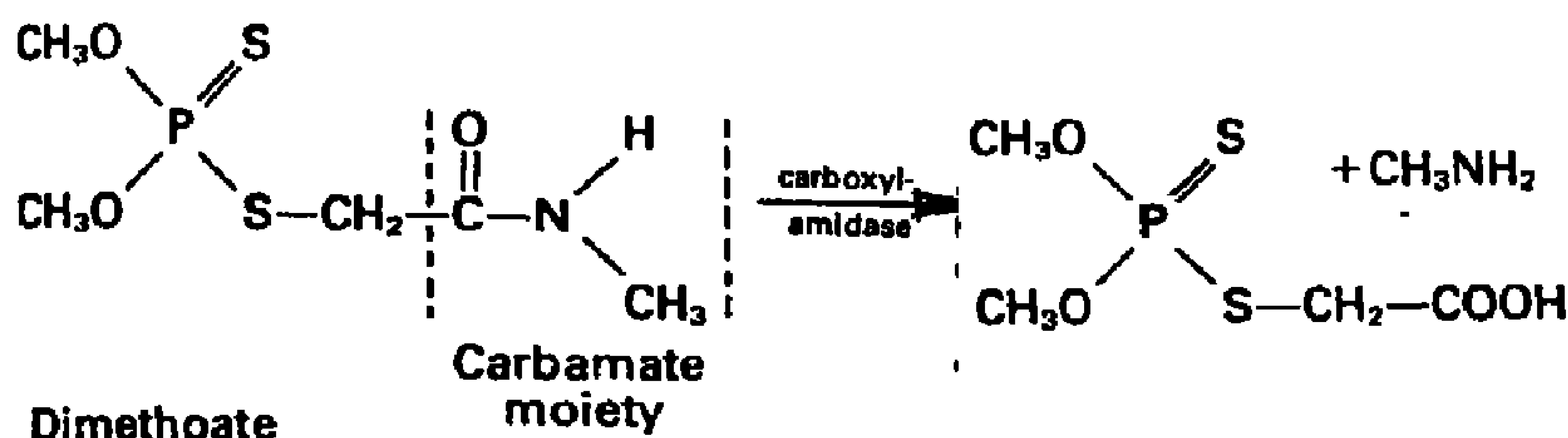



$(R\text{-}O)_2\ P(S)\ S\text{---}CR_2\text{-}COO\text{-}R_3$

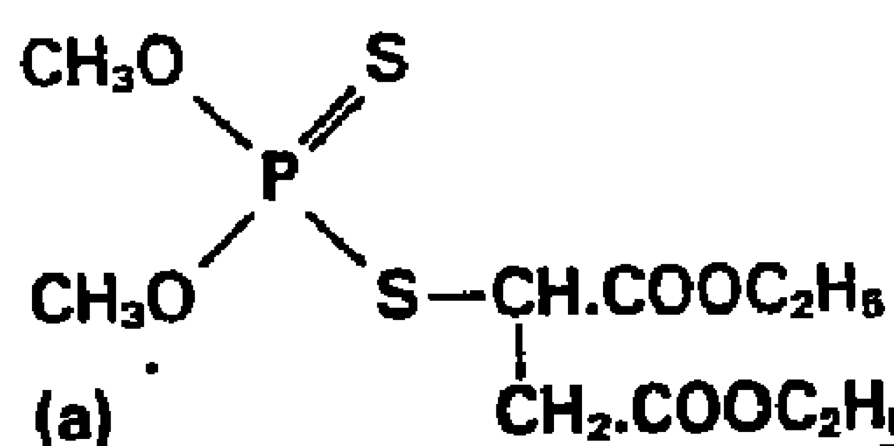
حيث مجموعتى الالكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي
عندما تكون المجموعة R_2 أروماتية وR_3 اليفاتية
تعطى مشتقات شديدة السمية
وعندما تكون المجموعة R_2 أروماتية R_3
تعطى مشتقات منخفضة السمية للثدييات والفقريات
كالمالاثيون


$(R\text{-}O)_2\ P(S)\ CH_2\text{-}CO\text{-}NR_2R_3$

حيث مجموعتى الالكوكسي ميثوكسي أو ايثوكسي
المجموعة R_2 سلسلة اليفاتية قصيرة تعطي سمية
منخفضة للثدييات وعالية للحشرات و الأكاروسات
المجموعة R3 سلسلة اليفاتية قصيرة
لها تاثير سام جهازى ولها تأثير جهازي ولامس
كالدايميثويت

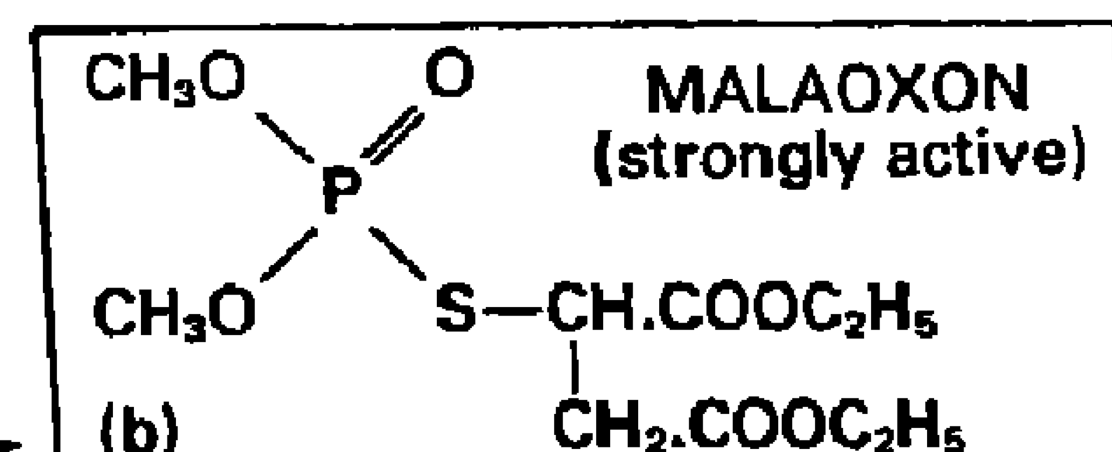


MALATHION (weakly active)



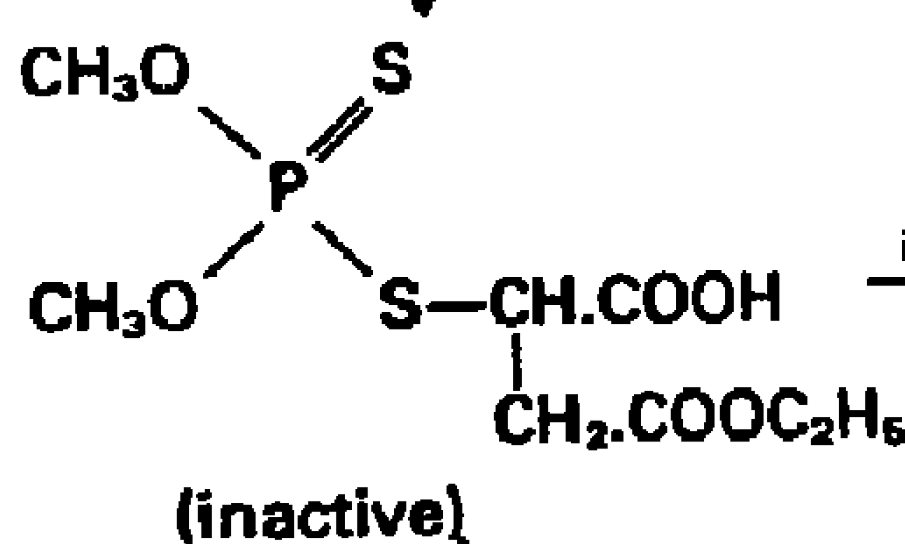
in INSECTS
rapid oxidn.

in mammals
slow oxidn.

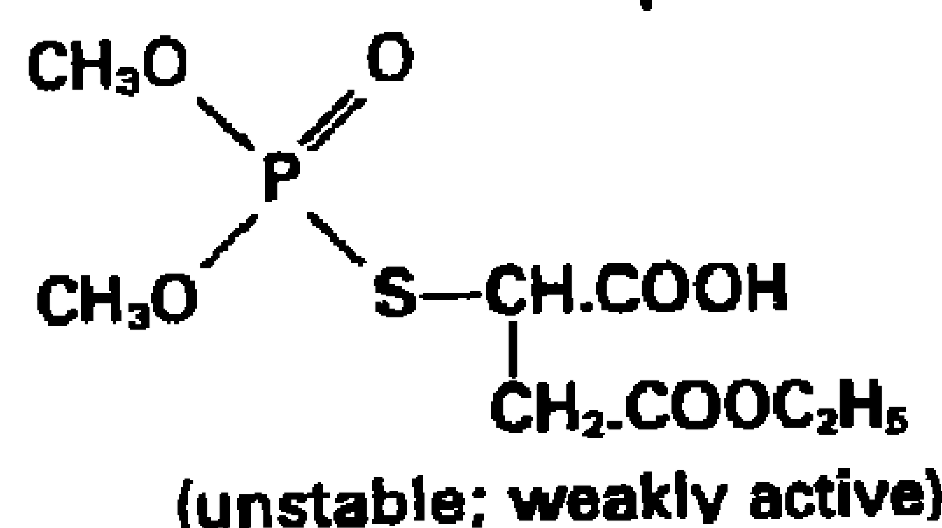


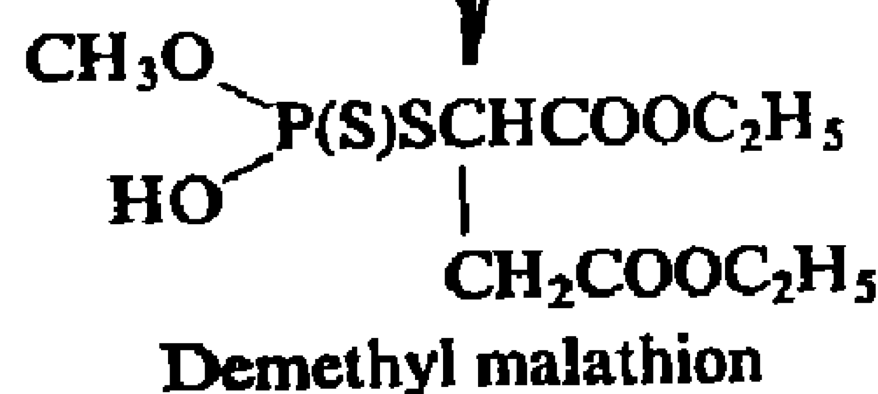
in MAMMALS
rapid
hydrolysis

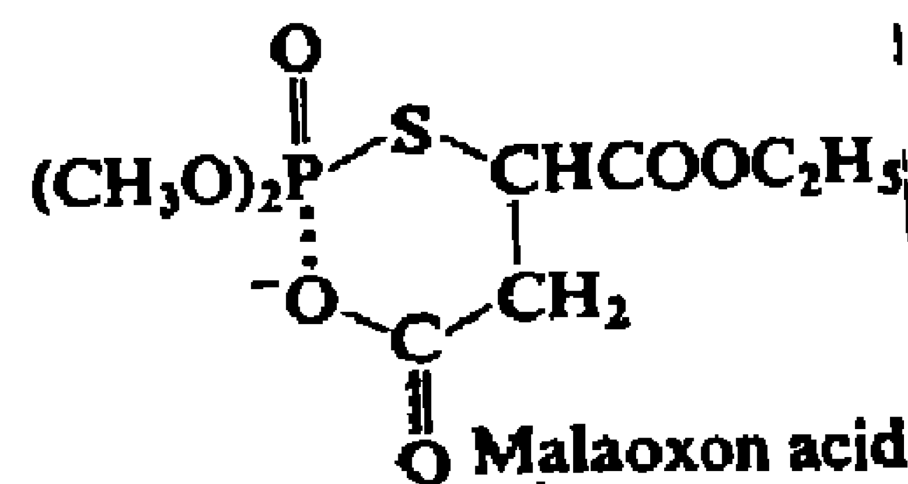
in INSECTS
slow
hydrolysis



in MAMMALS
slow oxidn







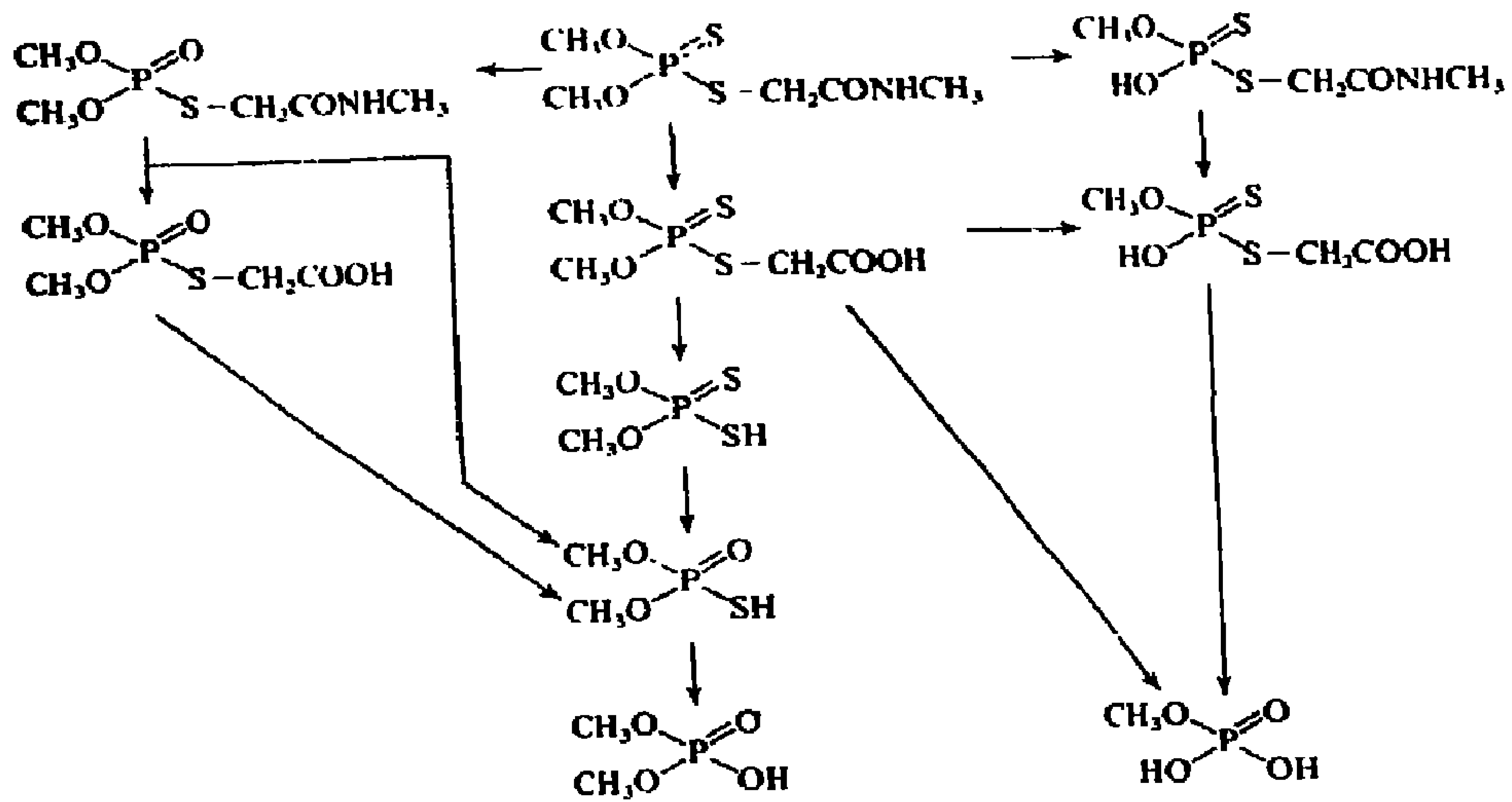
جدول رقم(١١-٨):أمثله لبعض السموم التابعة لعائلة حمض الفوسفوداى- ثيويك

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
مالاثيون : كاربوفوس O,O-dimethyl,S(1,2-dicarboxy ethyl) phosohorodithioate S ‖ $(CH_3O)_2\ P-S-CH-CO_2C_2H_5$ | $CH_2CO_2C_2H_2$	سمية منخفضه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٨٠٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للاتزيم له تأثير غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٢ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للأنزيم يذوب بالماء(١٤٥جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا بالوسط القلوى و المتعادل و الحامضي سميته منخفضة علي الأسماك و الطيور و النحل	أثره المتبقى قصير ليس لــه أثــر تراكمــى فيتـم التخلص منـــه بــــــالزيم الكاربوكسيليز
ثثيو : فورماثيون Anthio : Formathion O,O-dimethyl,S(methyl carbonyl –N-methyl formyl) phosohorodithioate	سميةعالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٣٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للاتزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٢ يتأكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للأنزيم يذوب بالماء (٠ ٤جزء في المليـــون) و يــذوب فـى المذيبات العضوية سميته منخفضة علي الأسماك و الطيور و النحل	أثـره المتبقـى متوسط نسبيا أثره الــتراكمى ضعيف
دايميثويت:روجر:سيجون:فوليمات Dimethoate : Rogor :cygon O,O-dimethyl,S(N-methyl carbonyl –N- methyl) phosohorodithioate $(CH_3O)_2\ P$ =S $SCH_2\ CONH\ CH_3$	سمية منخفضة للثدييات وذوات الــدم الحــار فتبلـغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٧-٣٧ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غير عكسي للاتزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠١ يتأكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للأنزيم يذوب في الماء(٢٥٠٠٠جزء في المليون) و و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل مائيا و تحدث له ديميثلة	أثـره المتبقـى قصير وينـــهار بيكتريـــــــا *Encounters obstats* أثره الــتراكمى ضعيف
إلسان : سيدال غينثوات O,O-dimethyl,S(methyl mercapto phenyl acetate) phosohorodithioate	سميةمتوسطة للثدييــات وذوات الــدم الحــار فتبلـغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ١٧٢ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غيرعكسي للاتزيم له تأثير جهازى و سمية الأولية عالية الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٨ يذوب بالماء وبمعظم المذيبات العضوية يتأكسد للمشتق الأكسجينى الأكثر مناهضة للأنزيم	أثـره المتبقـى متوسط أثره الــتراكمى ضعيف

تابع

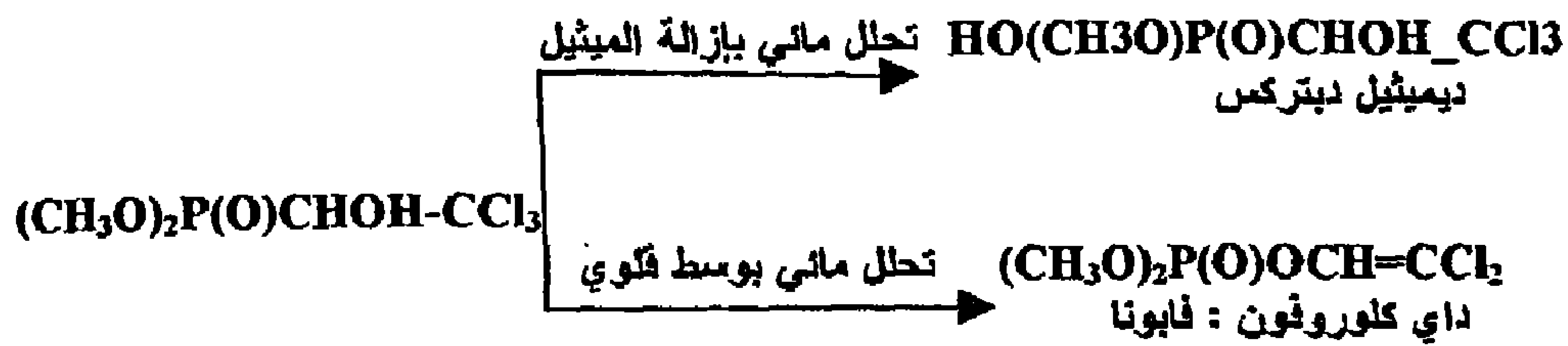
المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمى
إيميدان : فوسمت : فيثالوفوس O,O-dimethyl,phthalimide ethyl) phosohorodithioate $(CH_3O)_2P(=S)-SCH_2N$ (phthalimide)	سميتة عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ١٣٢ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٢ يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضة للانزيم يذوب بالماء(٢٥جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا بالوسط القلوى وثابت بالحامضي سميته منخفضة علي الأسماك و الطيور و النحل	اثره المتبقى متوسط له أثر تراكمى ضعيف
أزينفوس ميثيل : جوثاثيون Azinphos methyl : Guthathion O,O-dimethyl,S-(benzo amine methyl) phosohorodithioate $N-CH_2S\,P(S)(OCH_3)_2$	سميةعالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٥-٢٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غيرعكسى للانزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠٢٥ يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضة للانزيم يذوب بالماء (٣٣جزء في المليون) و يذوب فى المذيبات لعضوية له سميه علي الأسماك و الطيور و النحل ٠,٠١-١ جزء في المليون	اثره المتبقى طويل
ثيميت : فوريت Thimet : Phorate O,O-dimethyl,S-methyl -thio ethyl) phosohorodithioate $(C_2H_5O)_2\,P(S)-SCH_2SC_2H_5$	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٢مللج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غير عكسى للانزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٢ يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضة للانزيم يذوب في الماء(٥٠جزء في المليون) و يذوب فى المذيبات العضوية يتحلل مائيا و تحدث له ديميثلة	اثره المتبقى متوسط
فوزالون : زولون Phozalone : Zolone O,O-dimethyl,S[(6-chloro-2-oxo benzoline-3-yo) methyl] phosohorodithioate $(C_2H_5O)_2P(=S)-SCH_2-N$ (Cl)	سميةمتوسطة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ١٨٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غيرعكسى للانزيم تأثيره غير جهازى يذوب بالماء (١٠ جزء في المليون)وبمعظم المذيبات العضوية يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم يتحلل مائيا بالوسط القلوي و ثابت بالوسط الحامضي و المتعادل	اثره المتبقى متوسط أثره التراكمى متوسط و يتراكم بقشور الموالح

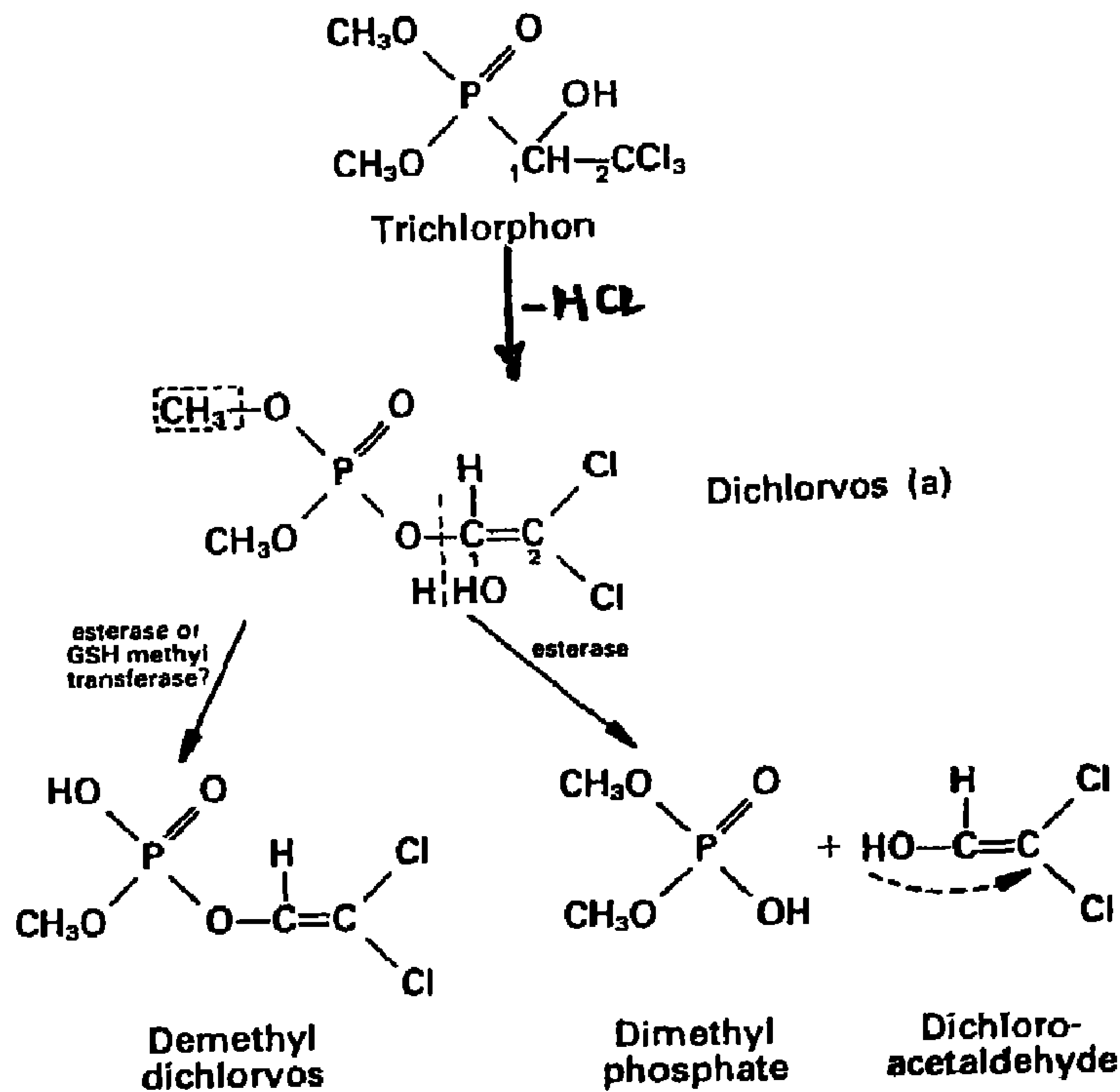
و الخريطة التالية توضح مسارات تمثيل (Metabolism) إحدي المركبات الشائعة الإستخدام و الذي إنتشر نطاق إستخدامها خاصة في جمهورية مصر العربية و حتي الآن وهو مركب الدايمثويت : الروجر: السيجون (Dimethoate : Rogor : Cygon) نظرا لأثره المتبقي القصير (Short residual effect):



٤-عائله مشتقات حمض الفوسفونيك :

وتمثل أفراد هذه العائلة مشتقات حمض الفوسفونيك . وهــى سـموم ذات فاعلية عالية للحشرات خاصه الطبية والبيطرية الناقلة لأمراض الصحةالعامة (public health) والآكاروسات والفطريات والحشائش . وغالبـــا مـــا يحـــدث لأفرادها عملية تحليل مائى بإزالة الألكيل (hydrolytic demethylation) أو تحلـــل مائى فى وسط قلوى يؤدى لخروج جزيئى من كلوريد الهيدروجين مما يقلـــل سميتها للإنسان والحيوانات ذات الدم الحار .





آليه تثبيط إنزيم الكولين استيريز
بالسموم والملوثات البيئية الفوسفورية العضوية

(Acetyl Cholinesterase Inhibition by Organophosphorus Poisons & Environmental Pollutants)

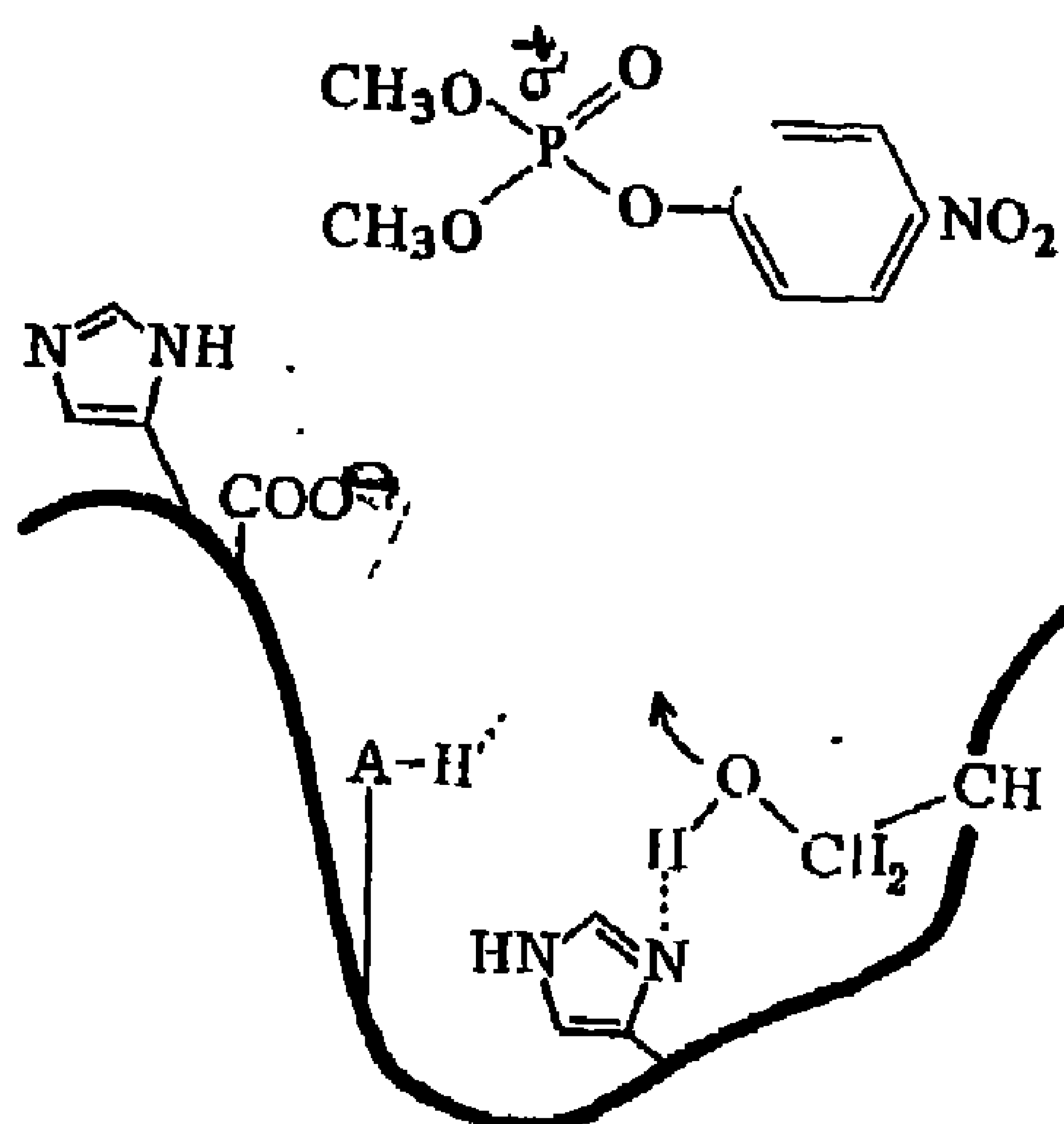
نظراً للموائمة العالية بين التركيب البنائى والكيميائى والفراغى لجزئيات السموم الفوسفورية العضوية و التركيب الكيميائى والفراغى للمجموعات الدالة الوظيفية بسطح جزيئى إنزيم الأستيل كولين استيرز فإن جزيئى المركب الفوسفوري السام (المثبط) يرتبط بالمجاميع الدالة بسطح الإنزيم ويثبطة (Inhibittion) بدلا من أن يرتبط الإنزيم بمادة تفاعله الأساسية (Substrate : Acetyl Choline) و ذلك من خلال عملية فسفرة (Phosphorylation) مما يخرجة عن دورة الطبيعى من حيث عملية تحليل ماده تفاعله الأساسية والمنفرده بين الشبك العصبية لتوصيل السيال العصبى

وآليه التثبيط (ميكانيكية فعل هذه المجموعة من السموم) يمكن تسميتها بتفاعل الفسفرة (حال إرتباط جزيئى الإنزيم بجزيئى المركب السام الفوسفورى العضوى) حيث ينتج عن تفاعل الفسفرة جزيئى إنزيمى مفسفر (Phosphrylated enzyme) فيظل جزيئى المركب السام عالق على سطح الإنزيم مما يعوقه عن تأدية عمله فى تحليل مادة الأسيتيل كولين عقب تأدية وظيفتها مباشرة (المنفرده لنقل السيال :الإيعاذ العصبى) .

وتبدأ ميكانيكية التثبيط بهجوم إليكتروفيللي (Etecrophilic attack) حيث تهجم ذرة الفوسفور بالشق الإليكتروفيللي بجزيئى السم على الشق النيوكليوفيللى بالموقع الأنيونى لجزئيى الإنزيم (Anionic site) الحامل للشحنة السالبة (مجموعة كربوكسيل الحمض) فهو المسئول عن توجيه وجذب

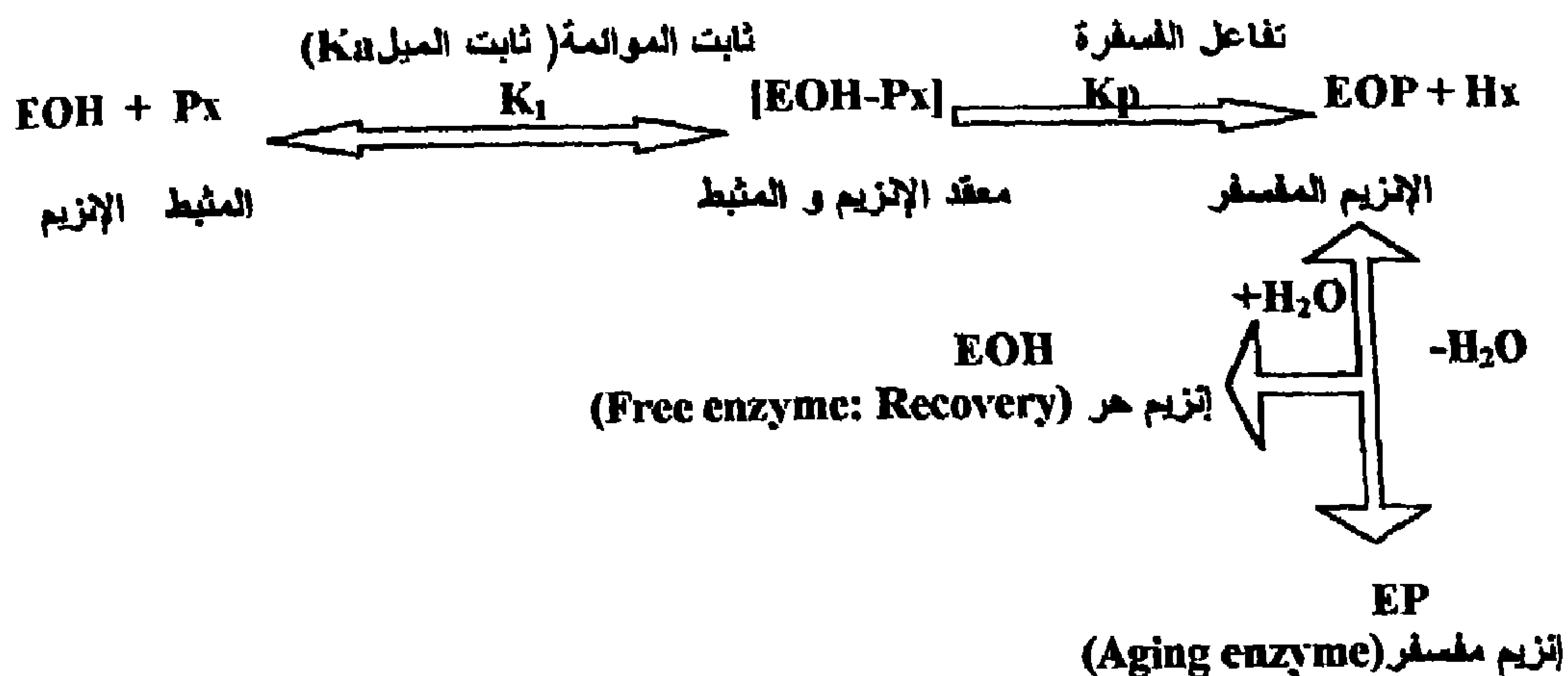
وربط ذرة الفوسفور بالجزيئى السام (أو ذره النيـــتروجين الرباعيـــة بمـــادة تفاعله الأساسية: الأسيتيل كولين) ربطا كهربيا بقوى كولب (Collom forces) حيث تتكون رابطة تساهمية معطية جزيئى إنزيمي مفســـفر ، لـــذا نجـــد أن فاعلية أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم ترتبط ولحد كبير بالصفـــات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور فى حين يرتبط الموقـــع الإســـتراتى بـــالإنزيم (Esteratic site) والحامل للشحنة الموجبة والمسئول عن عمليات التحليل المائى بالمجموعة التاركة الإليكتروفيلية (Elctrophilic leaving group) بجزيئى المركب السام من خلال رابطة هيدروجينية (Hydrogen bond) [تمثـــل قـــوى تجـــاذب خاصة بين جزئيات قطبيه بها ذرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإلكترونيـــة ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجـــم عاليـــة الكهروســـالبية : كـــذرة الأكسيجين حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة جزئيـــا وتعد الرابطة الهيدروجينيه أقوى من الربطة ذات القطبيـــــة العاليـــة وكذلـــك المنخفضة والتى يدورها أقوى من الروابط الغير قطبيـــــة] ، شـــكل رقـــم (١١-١٦) .

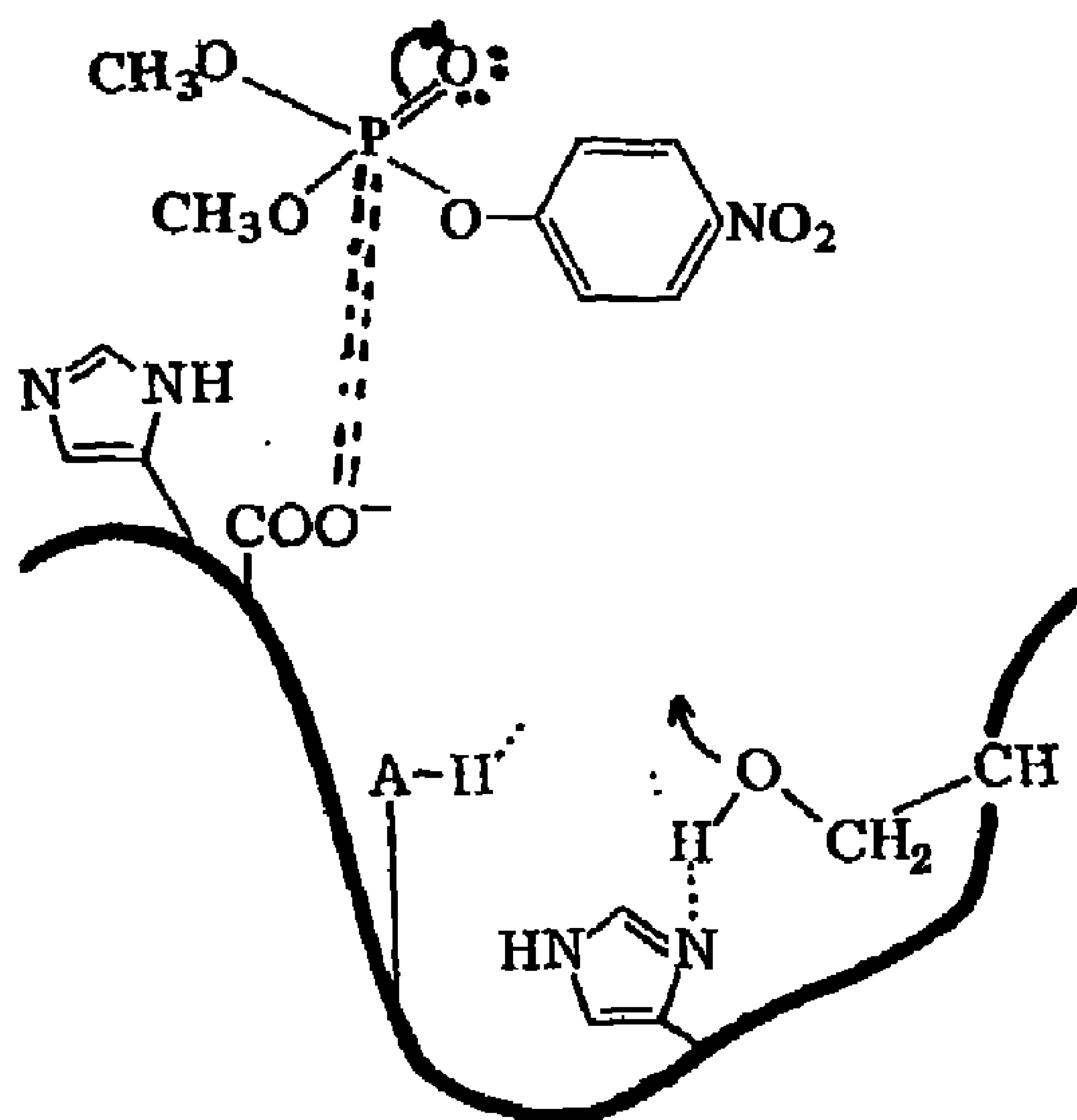
فى حين إرتباط أو تجاذب فان درفالس [قوى الإرتبـــاط الهيدروفوبيـــه وهى قوى تجاذب ضعيفه توجد بجميع الجزئيات القطبيه وغـــير القطبيـــه و التى تفتقر للقطبيه الدائمة ولهذا تزداد أهميتها بجزئيات السموم الغير قطبيـــــه فهى قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بيـــن الســـحب الإليكترونيـــة للجزيئـــات وتوزيعها الفراغى فتحدث ازاحات لحظية تؤدى لقطبية مؤقته تؤدى بدورهـــا لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى . وهو ما يلعـــب دورة فى إيجاد تضاعف الجزيئات الداخله فى السلاسل عديدة الببتيد المتقاربة فـــى الجزء البروتينى للإنزيم فكلما ذاد تفرع السلسلة (الشــــكل الكـــروى) كلمـــا صغرت مساحة مسطح الجزيئى كلما قل الفعل المتبادل بيـــن هـــذه الســـحب الإليكترونية للجزيئات فتنخفض قوى فان درفالس والعكس صحيـــح] ولـــهذا تزداد نشاط المركبات المحتوية على هذه القوى بمقدرتـــها علـــى الإرتبـــاط بالجزء المحب اللنواه خاصة بزيادة طول السلسله الإليكتروفيلية وحتى ســـتة ذرات كربون ثم تثبت بعد ذلك كما يزداد ظهور هذه القـــوى بوضـــوح فـــى الإحلالات الساحبة للالكترونات ذات التأثير الحث الســـالب (كمـــا بمركـــب البارائيون) .



شكل رقم(١١-١٦): خطوة الموائمة (Affinity) كخطوة أولي في تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيرز بمثبط فوسفوري عضوى

وبعد إرتباط ذرة الفوسفور والتى تحمل شـحنة موجبـة جزئيـا نتيجـة التأثيرات الإليكترونية للمجاميع المستبدلة (الشق الإليكـتروفيلى) بجزيئـي المركب المثبط مع الشق النيوكليوفيلى (المركز الأنيونى) بالإنزيم تتحـرر المجموعة التاركة الاليكتروفيليه بجزيئى المثبط السام ويمكـن تمثيـل ذلـك بالمعادلة التالية :



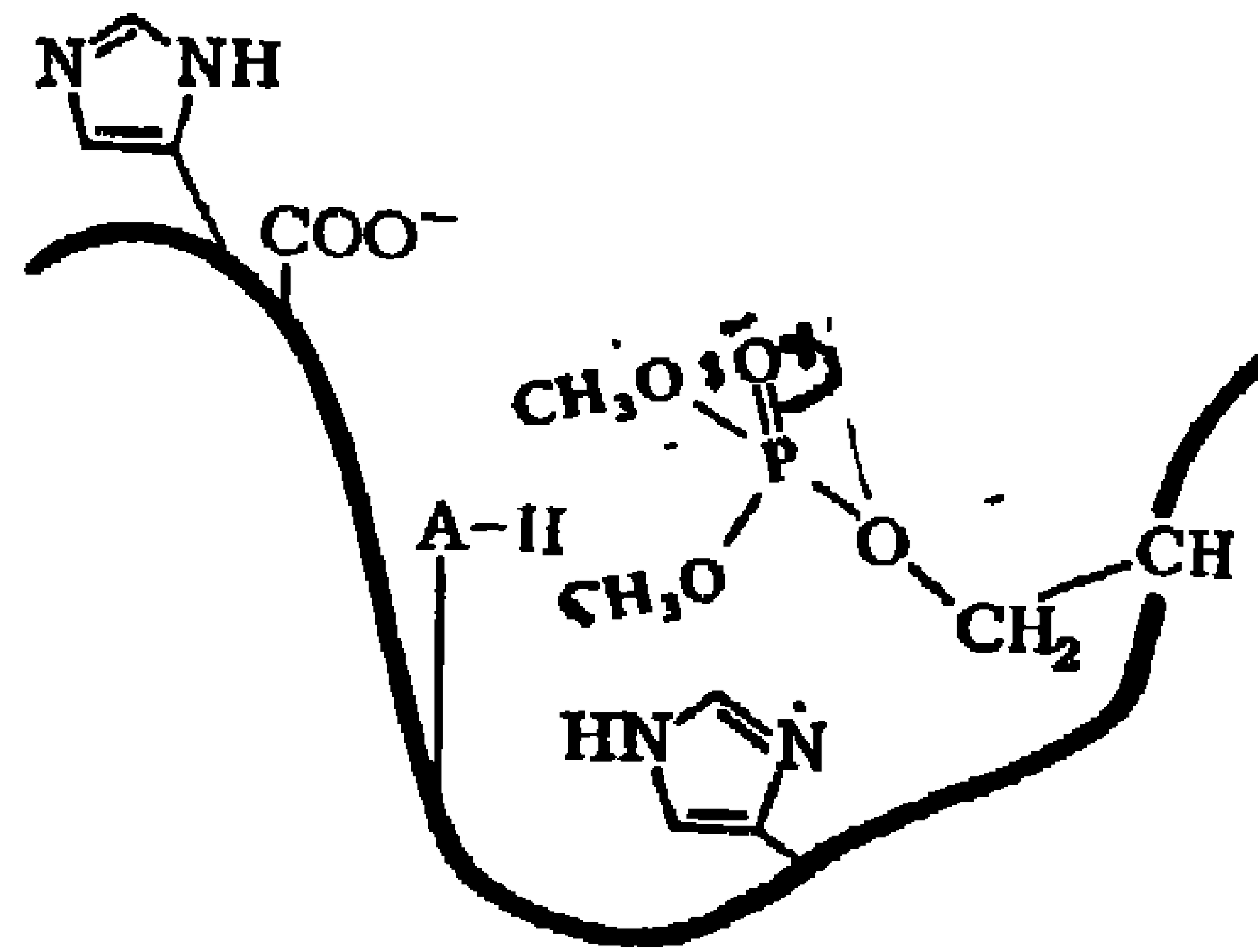


شكل رقم(١١–١٧): خطوة تكوين معقد الإنزيم و المثبط كخطوة ثانية في تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيرز

وتحكم خطوه تكوين معقـد الإنزيـم والمثبـط الفوسـفورى (Enzyme inhibition complex) بثابت الموائمة :الميـل (Affinity constant : ka) والـذى يساوى رياضيا :

$$Ka = K_3/K_1$$

أما ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant : Kp) و تكويـن الإنزيـم المفسفر ، شكل رقم (١١-١٨) وثابت التثبيط (Inhibition constant : Ki : K_3) تكون سريعة حالة ما تكون مادة تفاعل الإنزيم هى الأستيل كولين فيسـترجع الإنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب تحلل مادة الأستيل كوليـن فـى حين نجد أن سرعة خطوة تفاعل الفسفرة مع جزئيات السـموم الفوسـفورية العضوية والتى يمثلها الثابت (K_2 : Kp) متوسطة و سرعة تفاعل التثبيـط (K3 : Ki) بطيئه جداً لذا يتراكم الإنزيم المثبط ومعقد الإنزيم وماده تفاعلـه (فى حين نجد أن الثابت (K_2) متوسط السرعة ولكن أقل عما فى حالة السموم الفوسفورية و الثابت (K_3) أقل بطىء أيضا) .



شكل رقم(١١-١٨): خطوة تكوين الإنزيم المفسفر كخطوة ثالثة في تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيرز بمثبط فوسفورى عضوى

وعليه يتبين لنا أن ثابث التثبيط (K3: Ki) أى الخطوة الأبطأ هى الخطوه الحرجة والمحددة (Determent) لكل خطوات تفاعل التثبيط لأنها أبطأ الخطوات الثلاث والتي يمكن إيضاحها في الشكل التالي رقم (١١-١٩) .

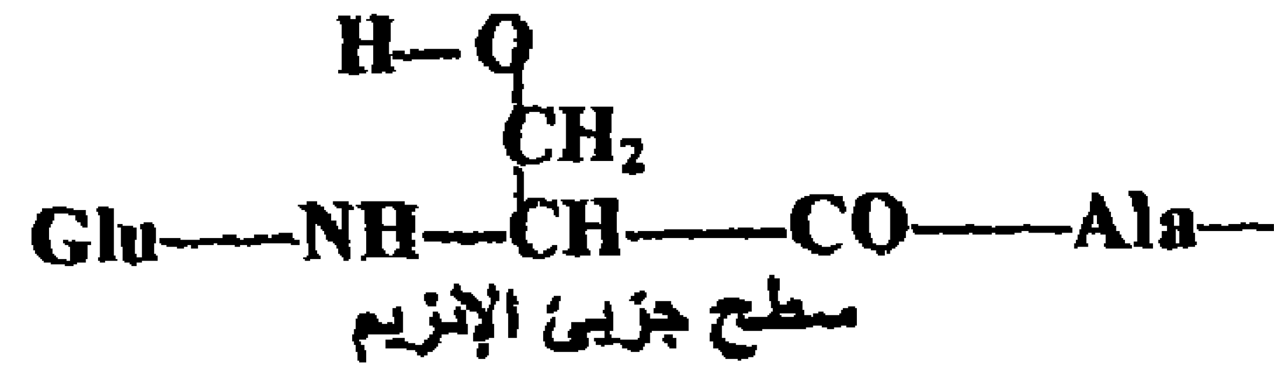
وكذلك فعملية التحلل والتى تظهر نفس الآلية عند مهاجمة الجزء النيوكلوفيلى لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى بالإنزيم على ذرة الفوسفور الإليكتروفيلية فهناك علاقه خطية بين ثابت معدل التحلل القلوى ومعدل تفاعل جزيئى السم الفوسفورى مع الإنزيم : ثابت ثنائى الجزيئى (Bimolecular constant : Ki) .

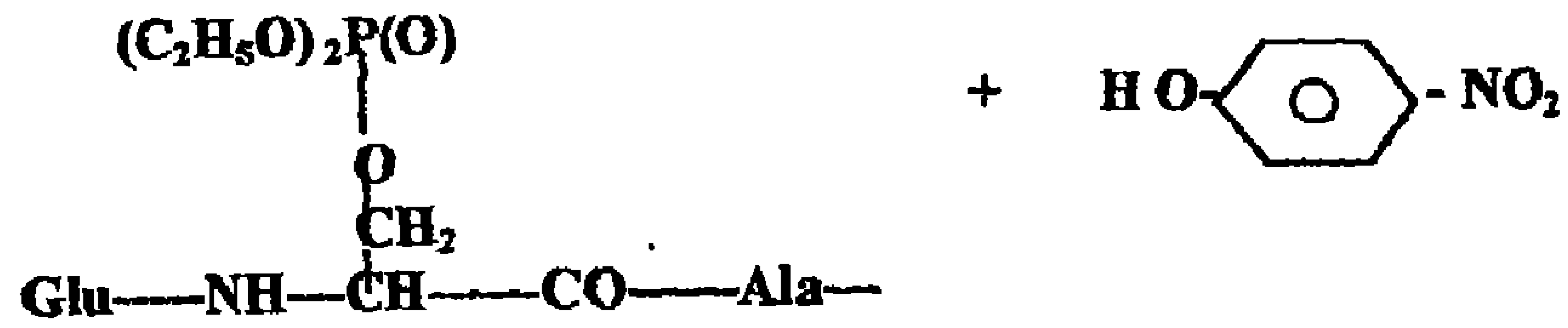
و لطالما ترتبط القوة المناهضة للإنزيم (Anti Ch.E.E) بقوة سحب الإليكترونات للمجموعة التاركة فعند وجود إستبدال بالموضع بارا أو بالموضع ميتا بحلقة المجموعة التاركة (x) فإنه يمكن تقدير قوة السحب الإليكترونى لها بثابت هامت (Hammtt,s constant) فالمجموعة التاركة فى الإحلال المحب للشحنة الموجبة (نيوكليوفيلى) وهى المجموعة التى غالبا ما تكون ثابته كاتيون فإذا كان الإحلال على ذره الفوسفور وكمجموعة ثابتة فان ذلك يزيد التثبيط قوة وكلما زادت قيمة ثابت هامت بالنسبة للمجموعة المستبدله زادت الفاعلية البيولوجية (السمية) والنشاط المناهض للإنزيم .

مما سبق يتبين أن طريقة فعل مجموعة السموم الفوسفورية العضوية على الحشرات من خلال تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيريز بالشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بوصولها بتيار الهيموليمف حتى الجهاز العصبى المركزى وهو ما يؤدي فى النهايه لتخريب (Viloate) عمليه إنتقال السيال العصبى من الخلايا العصبية المساعدة في العقد العصبية (وفى نفس الوقت فإن الجهاز العصبى الطرفي خاصة مناطق إتصال العصب بالعضلة لاتتأثر لأن الناقل الكيميائى بينهما هو حمض ل- جلوتامات .

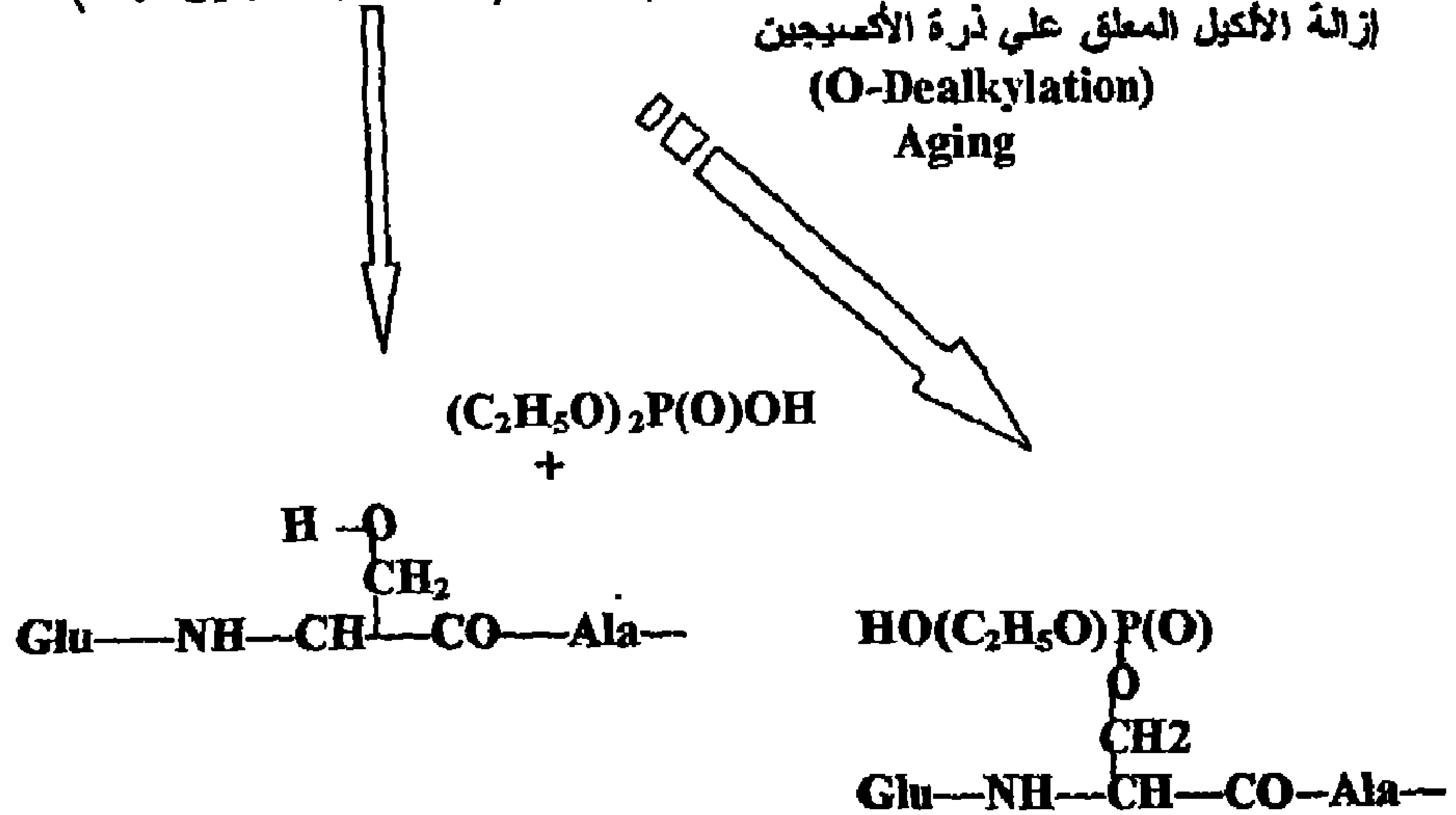


جزيئ المثبط الفوسفوري





انزيم مفسفر (مكون غالبا ما يكون ثابت)



<u>شكل رقم (١١-١٩)</u> : الإستعادة و فشل الإستعادة لنشاط الإنزيم

الباب الثاني عشر

مثبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية

وحركية تثبيط الإنزيم

مثبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية

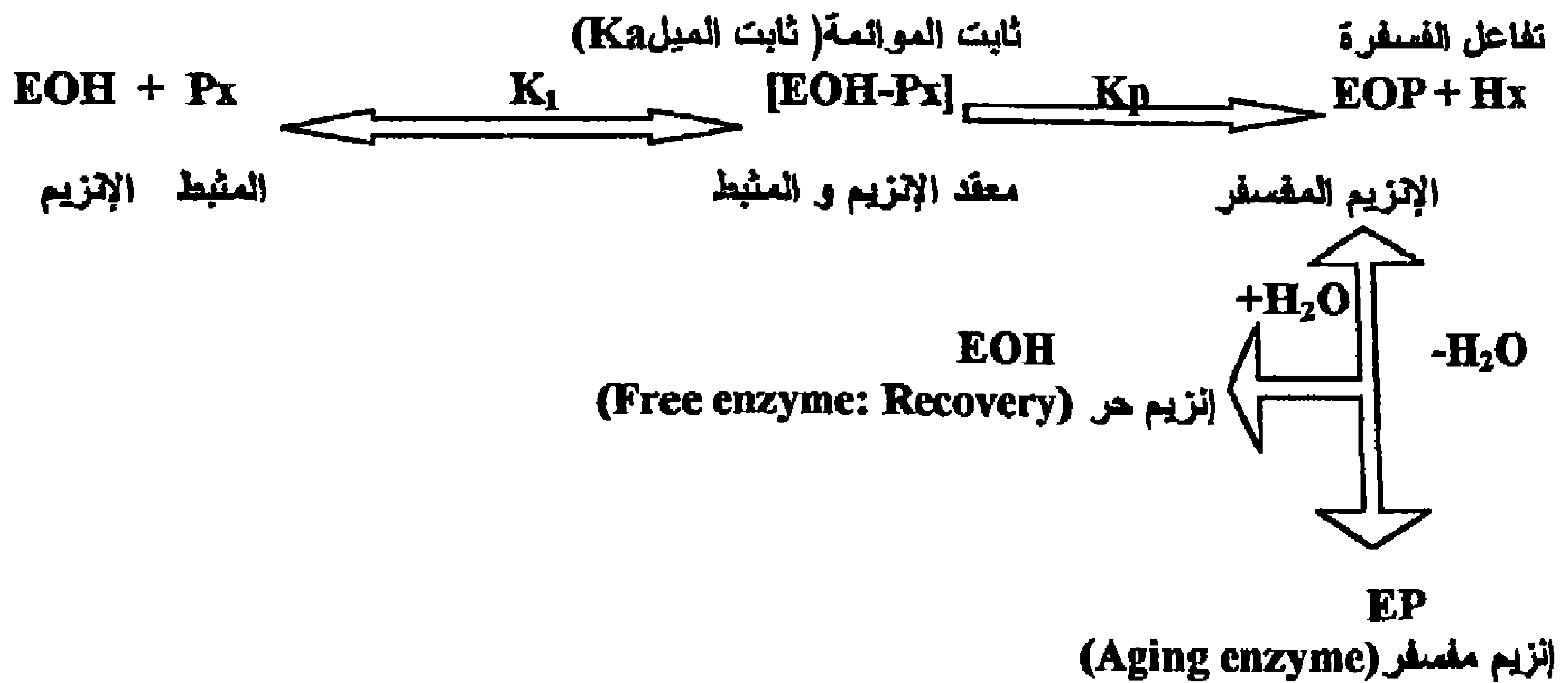
(Reversible & Irreversible Enzyme Inhibitors)

كما سبق نجد أن جزئيات بعض السموم الفوسفورية العضوية (كذلك بعض السموم الكرباماتية العضوية كما سيأتى إيضاحها بعد) كذلك جزئيات السموم والملوثات البيئية المحتويه على ذرة موجبة الشحنة تعد مواد تفاعل للإنزيم (Substrates) إلا أن جزئيات السموم الفوسفورية والكرباماتية تعد مواد تفاعل سيئة للإنزيم وهو ما يرجع لمعدل ثابت تفاعل إزالة الفسفرة (Dephoshorylation constant) المنخفض والمعبر عن معدل إزالة الفسفره وهو ما يجعلها قادره على طى (Tie up) جزئيى الإنزيم .

وكما سبق يمكن القول بأن أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم تسبب عمليه تثبيط عكسية والبعض الآخر يسبب عملية تثبيط غير عكسية للإنزيم تبعا للتركيب الكيميائي والبنائي والفراغي لجزيئ المركب :

١- عمليه التثبيط العكسية للإنزيم (Reversible inhibition

حيث تكون عملية التثبيط عكسية نتيجة حدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا يتمكن جزيئى الإنزيم المثبط المفسفر أو المكربم من إستعادة نشاطة مرة أخرى (Recovery) حيث تتكسر الرابطة الغير تعاونيه (Non covallent bond) المتكونة فى معقد الإنزيم والمثبط (المعقد العكسى Reversible enzyme substrate).



أما المثبطات العكسية والمحتوية على مجموعـــة نيــتروجين موجبــة الشحنة تتصل بالموقع الأنيونى السالب الشحنة بالإنزيم بواسطة حجـم قــوى كولمب وقوى فان درفالس .

فالتثبيط العكسى للإنزيم يكون على الأقل فى جزء محتمل يمثل الموقـــع الأنيونى مما يشير إلى أن المثبطات العكسية ما هى إلا مركبات غير مسقطبة (Non polarized) بروتونية مثل أيونات إيثيل أمين تتراميثيل أمونيوم و مركــب د. تيوبوكيورارين وأحسنها الأمينات الثلاثيـــة (Tertiary amines)أو الأمينـــات الرباعية (Quaternary ammonium) فالأمينات الأولية والثانوية ليست مثبطـــات جيده حيث تقص مجاميع الألكيل بها يؤدى لنقص المساهمة بجزء كبير مـــن طاقة ربط الجزيئى المثبط بالموقع الأنيونى لجزيئى الأنزيم .

ومن أحسن هذه المركبات تثبيطا المركبـــات المحتويـــة منـــها بجـــانب مجموعة النيتروجين الموجبة على مجاميع آروماتيـــة تبلـــغ قـــوة إرتباطـــها بالإنزيم ١٢٢ ضعف ميثيل تراى أمونيوم ، جدول رقم (١٢-١) .

أما المركبات الرباعية المتماثلة مثل ديكاميثونيم (Decamethonium) وهـــى المسئولة عن سمية مركب د. تيوبوكيورارين كسم عصبى فعندما تكون عـــدد ذرات الكربون n = ١٠ - ١٢ ذرة كربون فإن تثبيط الإنزيم يصل أقصـــاه ، أما السلسلة المستقيمة من البولى ميثيلين (Poly methylene) حيث المسافة بيـــن مجموعتي النيتروجين ١٤-١٥ أنجستروم وهى نفـــس مســـافة مركـــب د. تيوبوكيورارين والتى تجعل جهد سمية المثبط عالى .

وتبلغ قوة النيتروجين فى الحقات المشبعة التركيب والتى لها نفس عـــدد ذرات الأمينات الأليفاتية ويمكنها إعطاء بروتـــون عنـــد تركـــيز أس أيـــون هيدروجين يساوي ٨ وطالما أن النيتروجين الثلاثى بالحلقات الغـــير مشـــبعة (N-pyridine) مركبات غير بروتونية قوية عند تركيز أس أيـــون هيدروجيـــن يساوي = ٧ ولا يحتوى على شحنة لذا فهى مثبطات ضعيفة .

وقد يتحول المعقد العكسى لمعقد آخر هو (E') وهو معقد مرتبط اشتراكيا بقوة ثابتة (Stable covallently) وثباتها ما هو إلا غير عكسي والـــذى بـــدورة يتحول لمعقد أخر هو (E) والذى ينهار ببطىء وينفرد الإنزيم مرة أخرى .

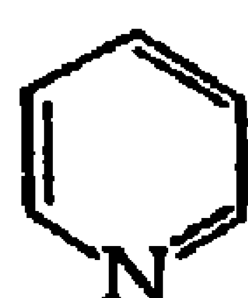
جدول رقم(١٢-١): قيم ثابت الإرتباط للإنزيم الحر (Ki) و (Kai) للإنزيم المأستل لمثبطات عكسية

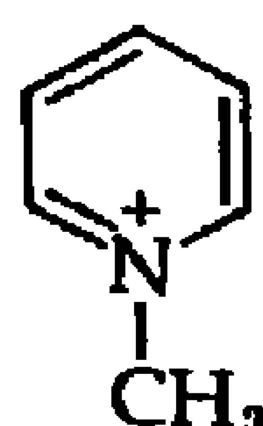
K_i(M)	K_{ai}(M)	Inhibitor
6.3×10^{-2}	1.1×10^{-1}	$H\overset{+}{N}H_2CH_3$
6.3×10^{-2}	1.1×10^{-1}	$H\overset{+}{N}H_2CH_3$
2.6×10^{-2}	3.2×10^{-2}	$H\overset{+}{N}H(CH_3)_2$
4.8×10^{-3}	4.0×10^{-3}	$H\overset{+}{N}(CH_3)_3$
2.8×10^{-3}	2.0×10^{-2}	$\overset{+}{N}(CH_3)_4$ (TMA)
1.3×10^{-3}	6.3×10^{-3}	$\overset{+}{N}(CH_3)_3CH_2CH_2OH$
3.7×10^{-3}	3.6×10^{-2}	$H\overset{+}{N}(CH_3)_2CH_2CH_2OH$
1.85×10^{-3}	4.3×10^{-3}	$\overset{+}{N}(CH_3)_3CH_2CH_2Cl$
1.2×10^{-3}	7.6×10^{-3}	$\overset{+}{N}(C_2H_5)_4$ (TEA)
1.2×10^{-4}	2.0×10^{-4}	$\overset{+}{N}(C_3H_7)_4$
6.7×10^{-5}	1.4×10^{-4}	$\overset{+}{N}(C_4H_9)_4$
3.8×10^{-4}	9.0×10^{-4}	$\overset{+}{N}(C_5H_{11})_4$
5.3×10^{-5}	2.0×10^{-5}	$\overset{+}{N}(CH_3)_3$
7.7×10^{-5}	5.7×10^{-4}	(PTA)
6.3×10^{-7}	1.4×10^{-5}	$\overset{+}{N}(CH_3)_3$, OH
5.8×10^{-8}	1.3×10^{-5}	$\overset{+}{N}(CH_3)_3(CH_2)_{10}\overset{+}{N}(CH_3)_3$ (decamethonium)
5.2×10^{-8}	—	NH_2, $\overset{+}{N}$, CH_2—$(CH_2)_n$—CH_2, $\overset{+}{N}$, NH_2
4.0×10^{-9}	—	$CH_3\overset{H^+}{N}$, O—C(=O)—CH—CH_2OH (atropine)

^{a} K_i measures binding to free enzyme; K_{ai} measures binding to the acylated enzyme.



وجزيئات أفراد هذه المجموعة من المركبات ذات السمية العالية والمؤدية مباشرة للموت ترجع سميتها العالية لا للتثبيط العالى العكسى الحادث ولكن ترجع لإعاقتها أو سد (Blocking) مستقبل الكولين بعدد من الخلايا العصبية المحركة مثل مركب د. تيوبوكيورارين :





Pyridine Methylpyridinium

أما النتروجين الرباعى بالحلقات الغير مشبعة (ميثيل بيريدنيم (methyl pyridinum)) فهى مثبطات جيده وبالرجوع لحركية التثبيط العكسى والمثبطات العكسية والتى تدرس تجلط المثبط مع مادة التفاعل ثم قياس سرعه التفاعل حيث يرتبط المثبط مع الإنزيم الحر كما بالمعادلة التالية :





كما يمكن وأن ترتبط EA ويكون EAI ويتم التفاعل عند تركيزات عالية من مادة التفاعل وتفاعل الإضافة التالى يمكن أن يحدث إذا ما كانت مادة التفاعل إستر الكولين :



حيث ES قليله وتهمل وتعنى أن Ks تكــون كبــيرة جــداً والتثبيــط العكسى وفى وجود مادة التفاعل وتحت الظروف الثابتة (Stedy state) فإن :

V=[v[1+ [I]/Ki] /[1+Km/[S][1+1/ki] +[S]/Kas + [I/Kai] + [Km/ Ks]

حيث يلاحظ من المعادلة أنه عند تركيزات عالية من مادة التفــاعل فــإن التفاعل لتكوين (EI) قليل جداً ويهمل طالما أن تركيز الإنزيم الحر منخفــض وقيمة [I/Kai] يمكن تجاهلها فإذا كانت مادة التفاعل ضعيفــة مثــل الفينيــل أستيات فان معقد [EAS] لا يتكون كما بالجدول السابق .

وبمقارنة قيمة ki و قيمة Kai بالجدول السابق والتــــى تشــير إلــى أن الإرتباط للمثبط العكسى بالإنزيم الحر غالبا ما يكون مختلــف معنويــا عــن الإرتباط بالإنزيم المأستل وعليه فالمثبطات غير العكســـية ومــواد التفــاعل تتفاعل بنفس الميكانيكة (تثبيط عكسى) والذى يمكن أن يحدث خلال التثبيـط الغير عكسى فى حاله تكوين مماكن كما سبق وصفه وهنــا ســوف تختلــف معادلة الحركية بعض الشىء عما سبق شرحة .

٢- عمليه التثبيط الغير عكسية : المثبطات الغــير عكســية (Irreversible inhibitors)

تتفاعل جزيئات السموم الفوسفورية بنفس الآلية التى يتفاعل بها إنزيــم الأسيتيل كولين استيريز مع مادة تفاعله ولكن كينيتيكية التفاعل تختلــــف لأن الإنزيم المثبط ليس متجدد (not regenerated) خــــلال الدقــائق أو الســاعات الأولى فيأخذ التفاعل وقت طويل نسبيا قبل مرحلة الحالة الثابتـــة وإســتعادة الإنزيم حراً من المعقد المكربم تكون غالبا أسرع من الإنزيم المفسفر لدرجــة تسمح للوصول للحالة الثابتة بالكربامــات قبــل الفوســفات ولكــن نجــد أن المعلومات المتحصل عليها تحت ظروف الحالة الثابتة لا تصف قوة التثبيـــط (Inhibitory power) والمعتمدة على المعدل الذى عنده يتكون المعقد والمثبــط وعلى درجة ثباته .

ويقاس معدل تكوين المعقد خلال الفترة الأولية من التفاعل وقبـــل بـــدء حدوث الحالة الثابتة ، أما معدل الأستعادة (Regeneration) فغالباً مـــا تقـــاس بإزالة أو تخفيف المثبط وبواسطة تعقد الأنزيم الحر مع مادة التفاعل لأجـــل تثبيط لاحق يقف تأثيره وهنا يقاس معدل الأستعادة غى غيـــاب أى مثبطـــات لاحقة ، جدول رقم (١٢-٢) .

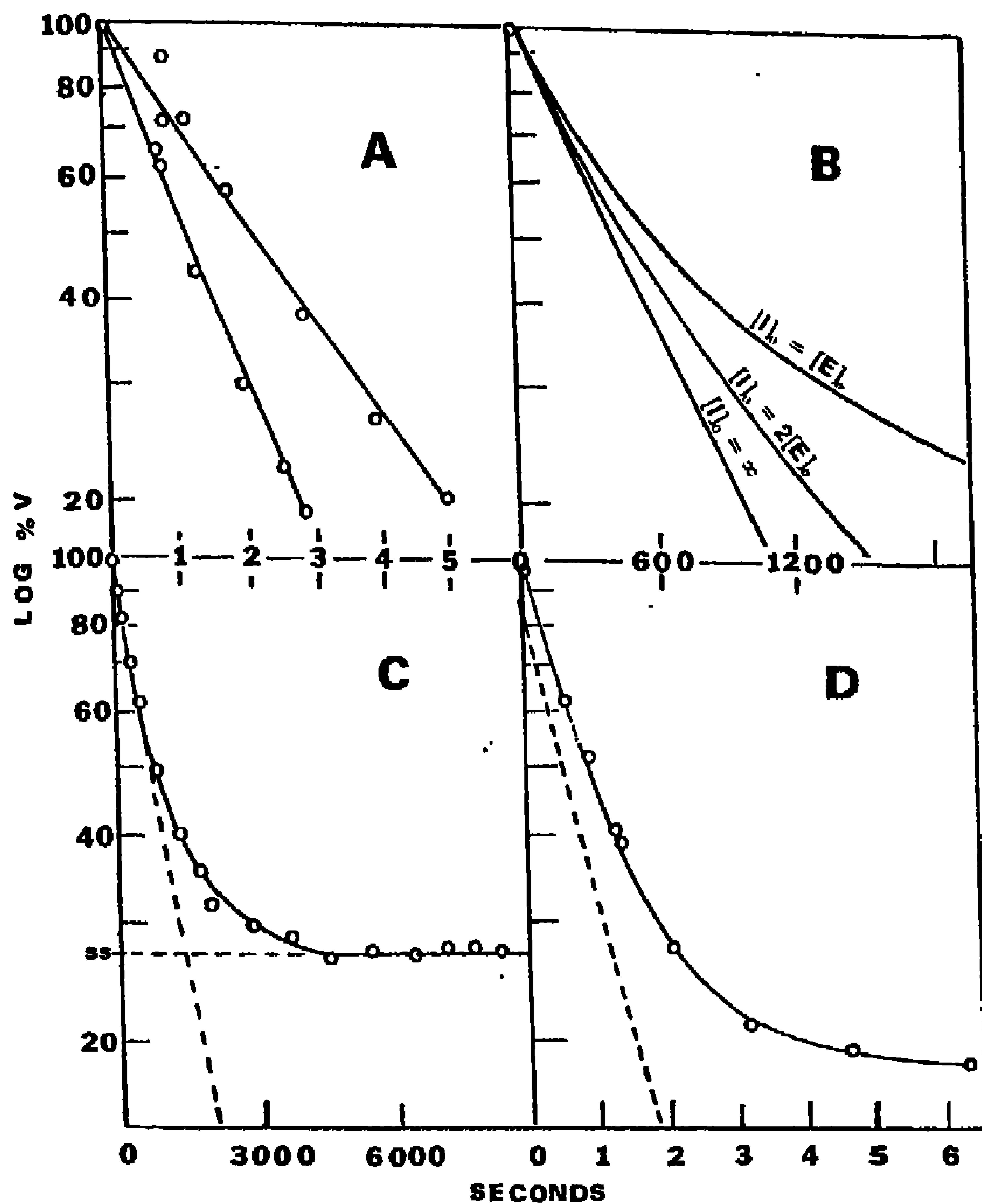
وعند تحضين المثبط مع الأنزيم فإن هناك فترة من الوقت تقـــاس قبـــل إضافة مادة التفاعل لقياس النشاط المتبقى مـــن الأنزيـــم : أى قيـــاس قيمـــة اللوغاريتم السالب لمعامل التثبيط (pI_{50}) لخمسين فى المائـــــة مـــن النشـــاط الإنزيمى :

ففى حالة المثبطات العكسية ليست ذات معنى وطالمـــا مـــادة التفـــاعل والمثبط والإنزيم اضيفوا و لتقدير قيمة(pI_{50}) لمستوى من تركيزات المثبـــط المختارة والتى فى الغالب تسبب عدم التثبيط . والتركيزات العالية والمســـببة لتثبيط كلى بعد فترة تحضين مع الإنزيم وبتوقيع النسبة المئوية للتثبيـــط فـــى مقابل تركيز المثبط نحصل على منحنى تكون قيمة (pI) فيه هى القيمة التـــى تقطع المنحنى عند ٥٠% تثبيط وتسمى باللوغاريتم السالب للتثبيـــط (pI_{50}) شكل رقم (١٢-١) .

أما ثابت المعدل ثنائى الجزيئ (Bimolecular rate : ki) لمركب فوســـفورى عضوى (Px) يحتوى على مجموعة مفسفرة (Phosphorylating group) تتصـــل بمجموعة تاركة (x) فتكون معادلة التثبيط (معادلة تفاعل ثنـــائى الجزيئـــى بسيطة يتحكم فيها (Ki) .

جدول رقم (١٢-٢): قيمة معدل ثابت الفسفرة والتفكك والتثبيط ثنائي الجزيئي لبعض المثبطات الفوسفورية والكرباماتية لمصادر إنزيم مختلفة

k_2 (min^{-1})	K_d (M)	k_i ($M^{-1}min^{-1}$)	Temp. (°C)	المركب Compound	مصدر الإنزيم Enzyme
67	2.7×10^{-4}	2.4×10^{5}	5	Malaoxon	AChE (bovine)
6.6	6.2×10^{-4}	1.1×10^{4}	25	Malaoxon	BuChE (human)
40 7	1.2×10^{-3}	3.4×10^{5}	25	DFP	AChE (bovine)
145	2.6×10^{-5}	5.5×10^{6}	25	DFP	BuChE (horse)
5 2	$1 2 \times 10^{-4}$	4.3×10^{5}	25	$\overset{+}{N}(CH_3)_3$-phenyl-O—P—$(OEt)_2$ (phosphostigmine)	AChE (bovine)
3	1.44×10^{-5}	2.1×10^{5}	5	NO_2-phenyl-O—P(=O)—$(OEt)_2$	AChE (bovine)
0.81	$2 2 \times 10^{-5}$	3.7×10^{4}	25	NO_2-phenyl-O—P(=O)—$(OEt)_2$	
43	3.6×10^{-4}	1.2×10^{5}	25	NO_2-phenyl-O—P(=O)—$(OEt)_2$ (paraoxon)	
157	2.8×10^{-4}	5.6×10^{5}	5	$(Et)_2N—CH_2CH_2—S—P(=O)—(OEt)_2$ (amiton)	AChE (bovine)
90	1.5×10^{-5}	5.8×10^{6}	5	$(Et)_2N—CH_2CH_2—S—P(=O)—(OEt)_2$	BuChE (human)
				Insecticidal carbamates	
146	1×10^{-4}	1.6×10^{6}		$CH_3S—C(CH_3)_2—CH=N—O—C(=O)—NH—CH_3$ Aldicarb	AChE (bovine)
>20	$>5 \times 10^{-3}$	2.2×10^{4}		Carbaryl	AChE (bovine)
0.8	5×10^{-7}	1.6×10^{6}		Carbaryl	AChE (housefly)
10.8	3.3×10^{-6}	3.3×10^{6}		Eserine	AChE (bovine)
46.5	1.2×10^{-5}	4.0×10^{6}		$\overset{+}{N}—(CH_3)_3$-phenyl-O—C(=O)—N—$(CH_3)_2$ (neostigmine)	AChE (electrical)



شكل رقم (١٢-٢): منحنيات تثبيط إنزيـــم الأســيتيل كوليــن أســتيريز •

جدول رقم (١٢-٣): مقارنة بين السموم المثبطة عكسيا والمثبطة غيرعكسيا:

السموم المثبطة عكسيا (الغير مباشرة :تثبيط تنافسى) للانزيم (Reversible Inhibition: In direct: competitve)	السموم المثبطة غير عكسيا (المباشرة: تثبيط غير تنافسى) للإنزيم Irreversible Inhibition : Direct :Non competitve)
السموم جزيئاتها غير مستقطبة (depolarized)	سموم جزئياتها مستقطبة (polarized)
تؤدى لتثبيط تنافسى وهنا يتمكمن الانزيم من استعادة نشاطة recovery لضعف المواءمة فتقل قيمة k_3	تؤدى لتثبيط غير تنافسى فلا يتمكن الانزيم من استعادة نشاطة مرة أخري aging لكبر المواءمة فترتفع قيمة k_3
تثبط 50% من النشاط الانزيمى بتركز $١٠^{-٤}$ – $١٠^{-٣}$ مول	تثبيط ٥٠% من النشاط الانزيم عند تركيز $١٠^{-٦}$ – $١٠^{-٤}$ مول
جزيئاتها لها اثر باقى قصير short lasting effect	جزيئاتها لها اثر باقى طويل long lasting effect
الانسان والقطط أقل حساسية لها من الارنب	الانسان والقطط أكثر حساسيه لها عن الارانب
العضلات الحمراء أكثر حساسية عن البيضاء	العضلات الحمراء أقل حساسية عن البيضاء
تؤدى لشلل إرتخائي flacid paralysis	تؤدى لشلل سيازمي spasmic paralysis
تناهض إنزيم الكولين استيريز	لا تضاد انزيم الكولين استيريز
ينشط فعلها dotypocumarine و يضاد فعلها edrophorym و أيونات الكالسيوم	ينشط فعلها edrophorym و أيونات الكالسيوم
يتشابه المثبط التنافسى مع ماده تفاعل الانزيم واللذان يتنافسان على مراكزة النشطة فلا تتأثر السرعه القصوى Vmax بوجوده وعند تواجده تقل السرعه وتزيد قيمة 1/v ويمد الخط على إستقامته يعطي 1/Km جديدة أكبر من 1/Km1 و بنهاية التحليل تكون قيمة Km عالية بالمثبط عن قيمة Km1 و يتلاقي المنحنيان في نقطة هي Vmax	حيث إضافة كمية زائدة من مادة التفاعل لا تصل سرعة التحلل إلي أقصاها و لكن بزيادة المثبط تصل السرعة القصوي للصفر و يتلاقي المنحنيان في نقطتان و ذلك لتأثير المثبط علي التركيب التكويني للإنزيم و لا يؤثر علي قيمة Km لتأثيره علي السرعة القصوي فيصبح : Vmax = 1/Vmax[1+I/KI] Slope= Km/KVmax =[1+I/KI] فتأثير المثبط هو خفض تركيز الإنزيم : Ki = I/ [Vmax /Vi+1]
1/V, (E+I), E, Km(+I)/Vmax·Ki, Vmax, Km/Vmax, -Km, -Kmi, (1/S)	(1/V), (E+I), Km(1+I)/Vmax(1+I)/Ki, E, Km/Vmax, -Km, (1/S)

كينيتيكية(حركية) تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز

ترض العالم Aldridge المعادلة التالية عند تثبيط أنزيم الأسيتيل كولين استيريز مع الوقت:



$$-d(EP)/dt = [(EP)-d(E.)]/dt = d(E)/dt$$

$$-d(E)/dt = Ki(E.)-(EP)(E.)$$

وعندما تكون :

$(E) = (E.)-(EP)$ تنتج المعادلة التالية :

$$(E.) = E + (EP)$$

وبالرجوع للمعادلة الأولى ودمج الحدود شكل رقم (١٢-٣) :

$EP = 0$ عندما : t = صفر وعليه فإن :

$EP = E.$ عندما : $t = t.$

$$\ln (E.)/(EP) = (EP) = Ki [I] .t$$

ويمكن قلب (convert) المعادلة السابقة لصورة يمكن منها تجريبيا قياس قيمة السرعة الإبتدائية .V وكذلك قيمة السرعة V وذلك بإحلال [V. /V] بدلا من [E. / EP - EP] وهو ما يحدث عندما تكون :

$$E = (EP) - E. v.$$

$$\ln V./V = Ki (I) . t$$

وهنا يقارب تركيز المثبط (I) قيمة التركيز الأولى للمنشط (I.) و الذي أضيف ليكون أكثر كثيرا عن (E.) و بالتالي :

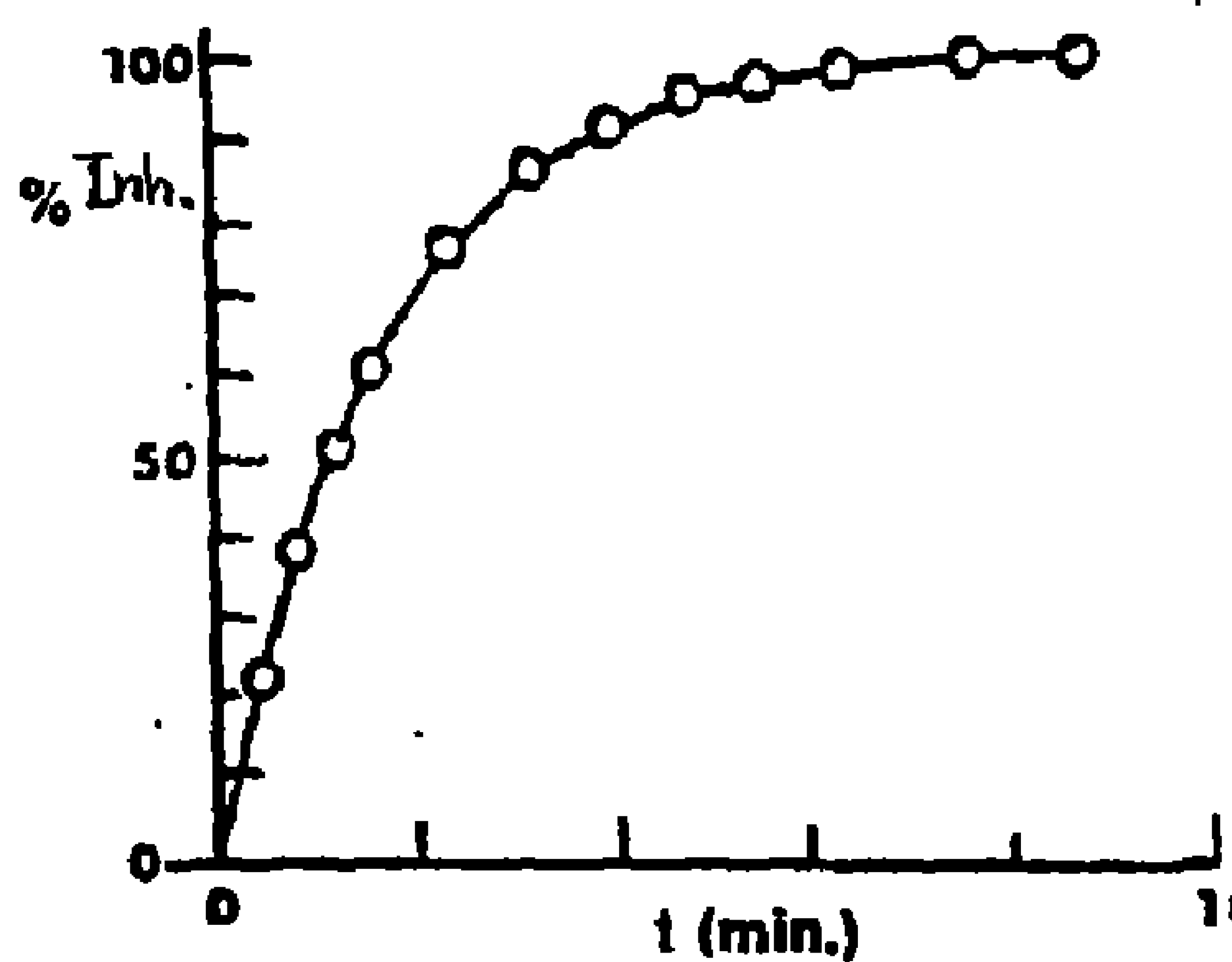
$$[I] = [E.] = [I.]$$

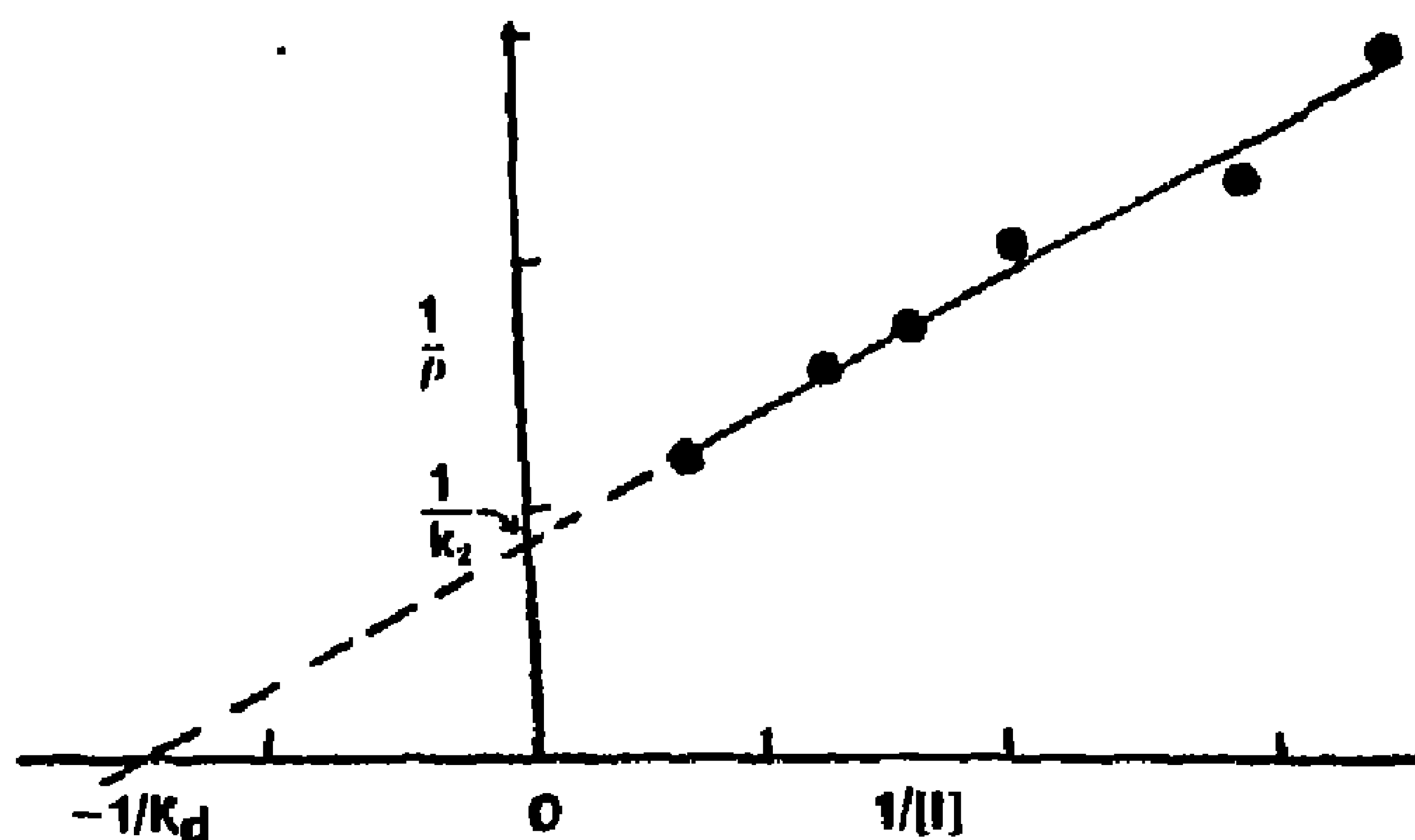
ولطالما أن [I] تبقى ثابتة فإن التفاعل يكون من الدرجة الأولى أساسا مع الأخذ في الإعتبار قيمة (E) .

ولقياس ثابت معدل التفاعل من الدرجة الأولى عند أى قيمة ثابتة من المثبط [I] فان المعادلة السابقة تكتب بالصورة الخطية التالية :

$$\text{Ln } V = -Ki\,[I]\,.t + \text{Ln } V.$$

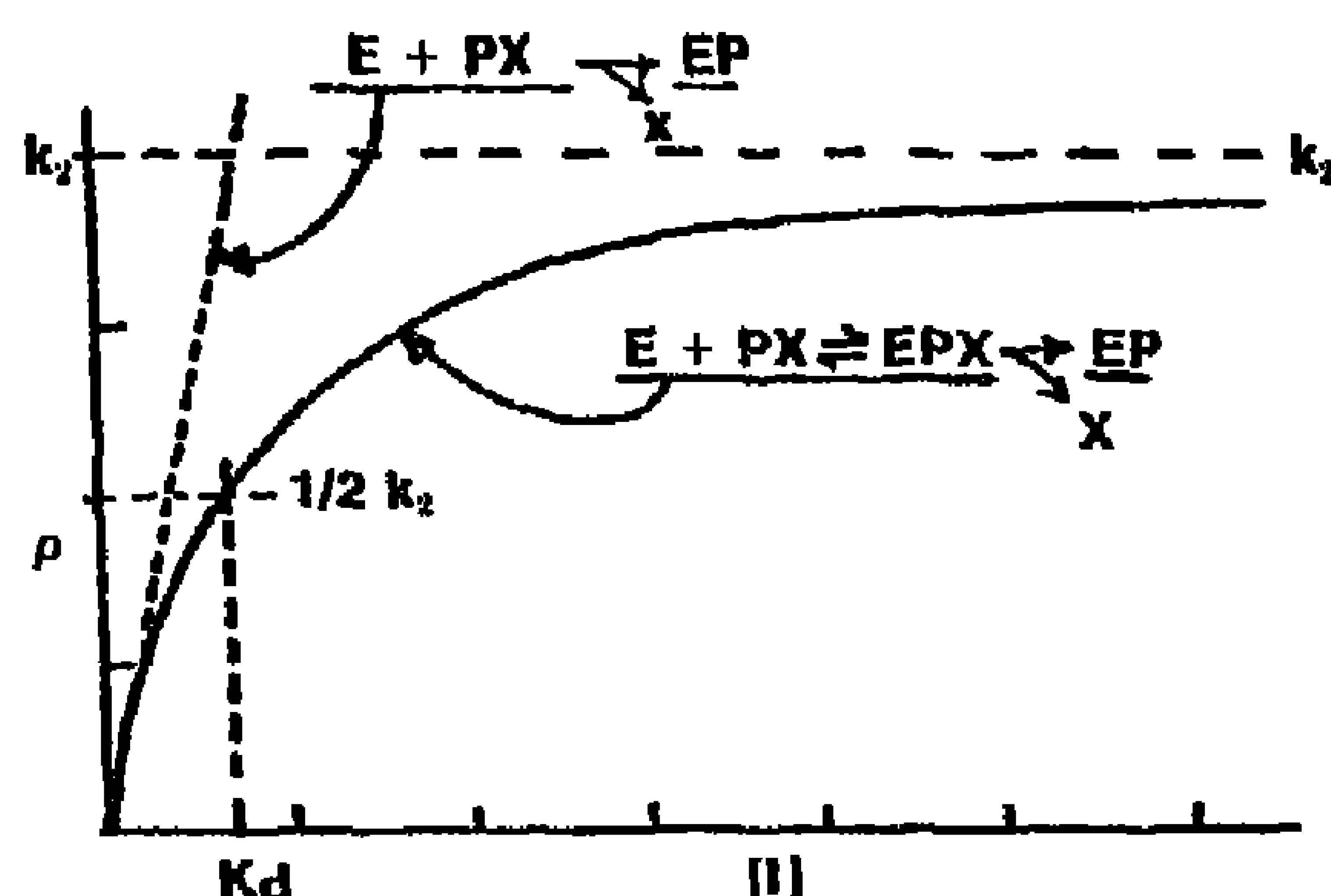
و بتوقيع قيم Ln V مقابل t نحصل على خط مستقيم ميله -K[I] ويمكن منه تقدير قيمة Ki .





شكل رقم (١٢-٣) : منحنى تثبيط أنزيم الكولين استيريز بمركب البارائيون

و أى قيمة لتثبيط ٥٠ % من نشاط الإنزيم سوف تقترب مـــن ٤×١٠ -٨ مول وربما يحتمل أن يكون تركيز المثبط و لا يتم تجاهله وهنا فإن التفـــاعل يتبع كينيتيكية من الدرجة الثانية كما فى الشكل التالى رقم(١٢-٤)



شكل رقم (١٢-٤) : كينيتيكية تثبيط من الدرجة الثانية للأنزيم

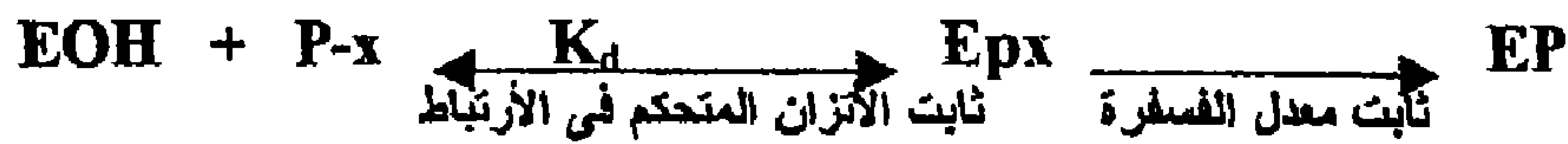
وتكون قيمة تثبيط ٥٠ % بالمثبطات القوية تقريبا منَ تركـــيز الإنزيـــم تحتاج لفترة ١٥ دقيقه و التفاعل تنافســـى :تثبيــط تنافســى Competitive (inhibition) :

$$P = Ln V / V. t = Ki [E]$$

و القيمة : Ln V / V. t تعنى معنى تجريبى كقيمة ل P

ثابت الميل و الأستله (Affinity and Acetylation constant)

للتأثيرات الفراغية للتركيب البنائى الفراغي (Structure configuration) لجزيئ المثبط تأثيره على مدى إحتماليه الإنطباق لجزيئـــى المثبـــط علـــى الموقع النشط بالإنزيم وتكون المعقد المرتبط العكسى :



ويفترض عدم تكسر (EP) ليعطى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما يمكـــن حدوثه فى الدقائق الخمسة الأولى من التفاعل حيث أن عمليه إزالة الفســفرة (ثابت إزالة الفسفرة K_3) تستغرق وقت أقل من الوقت المستغرق فـــى ثـــابت الفسفرة (K_2) حيث :

$$[E.] = [E] + [EPX] + [EP]$$

فمعدل تكوين (EP) :

$$EP = - d[EP] / dt = K_2 [EPX]$$

فالتغير فى [EPX] يمكن إيجاده من المعادلة المحددة لقيمة Kd مـــن معادلـــة بقاء المادة :

$$Ki = [E] [I] / [EPX] = [E.] - [EPX] - [EP] [I] / [EPX]$$

وبحل المعادلة لقيمة [EPX] :

$$P = Ln [V. / V] / t = K_2 / 1 + K_d/[I]$$

حيث P ثابت معدل من الدرجة الأولى ولها نفس المعنى التجريبى كما بالمعادلة السابقة : P= Ln V/V. t I. Ki و المبنية على التخطيط السابق .

ولتوضيح هذه المعادلة مقارنة بمعادلة ميخائيل و منتن وبإحلال P مع v و K_2 مع V و K_d مع , Km و 1 مع S تظهر المعادلة السابقة ولـــها نفــس تكوين معادلة ميخائيل و منتن ويمكن تحويلها لمماكن خطى .
وعند توقيع قيم P مقابل قيم [I] تظهر مماكنة لما يحدث عند توقيع قيــم V مقابل قيم S وتعطى منحنى قطع زائد قائم (Rectangular hyperbola) :

$$1/P = K_2 / K_d[I] / 1/K_2$$

وبتتبع القاطع $1/K_2$ فإذا كانت قيمة [I] أقـــل بكثـــير مـــن K_d فإنـــه بتوقيعها لا تعطى قواطع ولكن يظهر بدورة بنقطة الأصـــل علـــى الامتـــداد (Extrapolation)
وتعتمد قوة المثبط الفوسفاتى على طريقه الإرتباط و سرعة فسفرة الموقـــع النشط و الذى ينعكس بواسطته K_d و K_2.
و العلاقة بين K_d و K_2 بالمعادلة السابقة وقيـــم Ki بالمعـــادلة يمكـــن إظهارها باعتبار أن [I] أكبر أو تساوى kd وبالرجوع للمعادلة :

$$P = Ln [V. / V] / t = K_2 / 1 + K_d/[I]$$

و التى يمكن إختصارها الى :

$$P = K_2/K_1 [I] = K_i [I]$$

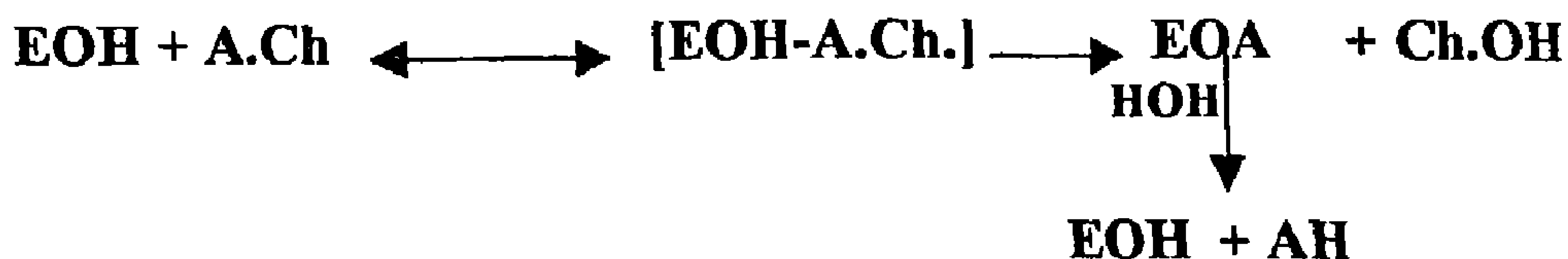
و عندما تكون [I] أقل كثيراً من K_d:

$$Ki = K_2/K_d$$

أى أن قوة التثبيط الفوسفاتي تعتمد على كل من قيمتى K_2 و K_d حيــث أن Ki معدل التثبيط الكلى

التثبيط فى وجود مادة التفاعل والمثبط العكسى :



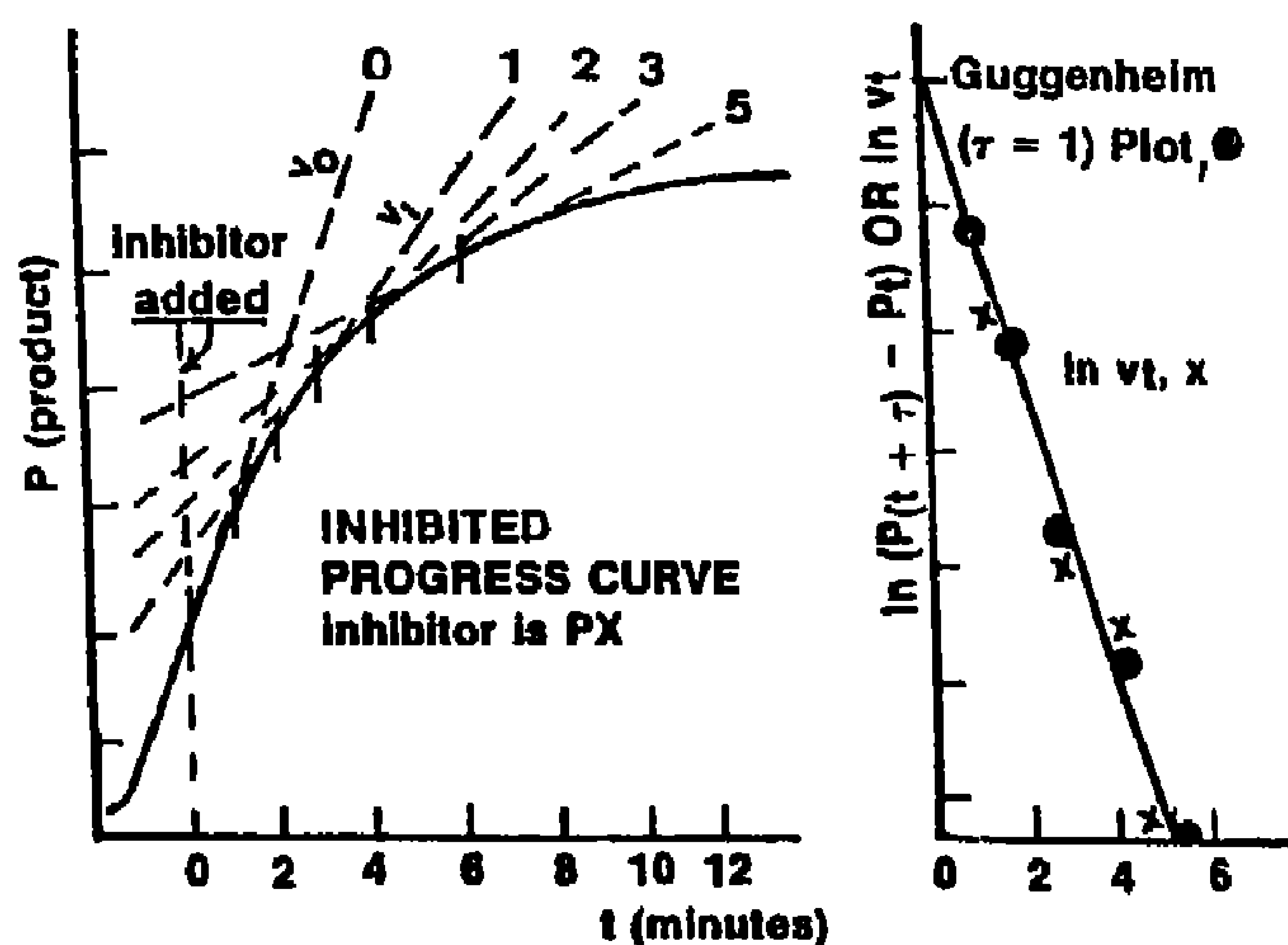


وبتطوير المعادلة السابقة : $P = Ln [V. / V] / t$

$$K_2 = 1 + K_d/[I] = P = K_2 / 1+(K_d/[I]) (1+ S/ Km)$$

وهى معادلة مماكنة لوصف التثبيط التنافسى النقى.

وللحصول على قيمة P يستخدم منحنى تقدمى لمادة التفاعل حيث الخطوط المتكسرة هى ظل ميول منحنى النمو التثبيطى التقدمى حيث يعطى السرعات V_1 و V_2 بالنسبة للوقت t_2 و t_1 بعد بدء التثبيط ويمكن تفسير المنحنى بإستخدام (Guggeheim plot) حيث P أقصى تركيز للناتج المتكون فى الوقت t . وكما هو متوقع من توقيع المعادلتين السابقتين فإنهما يعطيا نفس الميل ولتقدير k_2 k_1 فإن Km يجب وأن تكون معلومة ، شكل رقم (١٢-٥).

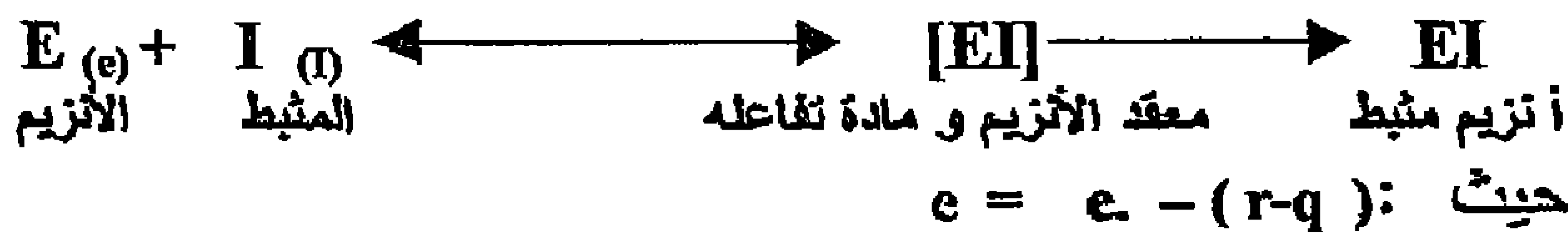


شكل رقم (١٢-٥) : منحنى التثبيط التقدمى للمثبط

حركية إنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterse kinetics)

تختلف درجة سمية أفراد السموم الفوسفورية العضوية ونشاطها المناهض للإنزيم بإختلاف تركيبها الكيميائي و البنائي ، فالمركبان التاليان على سبيل المثال يختلفان عن بعضها فى مجموعة ميثيل فقط بالحلقة العطرية بالوضع ميتا حيث تم تقدير الثوابت الخاصة بهما على كائنين مختلفين وهذه الثوابت المقدرة (الجرعة القاتلة للنصف (LD_{50}) و ثابت الموائمة (ka) و ثابت الفسفرة (k p) وثابت التثبيط (ki)) وسجلت النتائج و التى لوحظ منها ما يلي :

- تقارب قيمة ثابت الفسفرة بكلا المركبين على كلا الكائنين
- قيمة ثابت التثبيط للمركب على الكائن (أ) عشرة أمثال الكائن (ب) وعليه يمكن أخذ قيمة ثابت التثبيط (K I) كمقياس على درجة التثبيط كما أوصى العالم ألدريدج (Aldridge)
- ميل المركب (k a) لإنزيم الكائن (ب) > من ميل الكائن(أ) رغم تساوى ثابت الفسفرة تقريبا (Kp) لكل منهما أى أن زيادة السمية ترجع أساسا لدرجة الميل وهى الخطوة السابقة لعملية الفسفرة أثناء تكوين معقد الإنزيم والمثبط الفوسفورى حيث إفترض العالم M ain المعادلة التالية :



حيث : $e = e. - (r-q)$

وبفرض حدوث إتزان بين الإنزيم والمثبط فإن معدل التغيير فى تركيز الإنزيم المثبط (r) = صفر

$$dc/dt = K_1(e. - r - q)^i - K_{-1}(r) - K_2(r) = c = r$$

$$K_1 = (e-q)^I = K_1(r)(I) - K_2(r) - K_2(r) = r [K_1 (I) + K_1K_2]$$

حيث قيمة (k_2) أثناء الفسفرة المباشرة (القوية) تكون صغيرة جدا

أى أن : $K_1 + K > K_2$

$$K_1 = (e - q)^i = r [K_1 (l) + K_1]$$

$$r = K_1 (e. - q)^i / K_1 (Ki) i + K_{-1}$$

وبقسمة البسط و المقام على (K_1) و أحتمالية حالة إتزانهما :

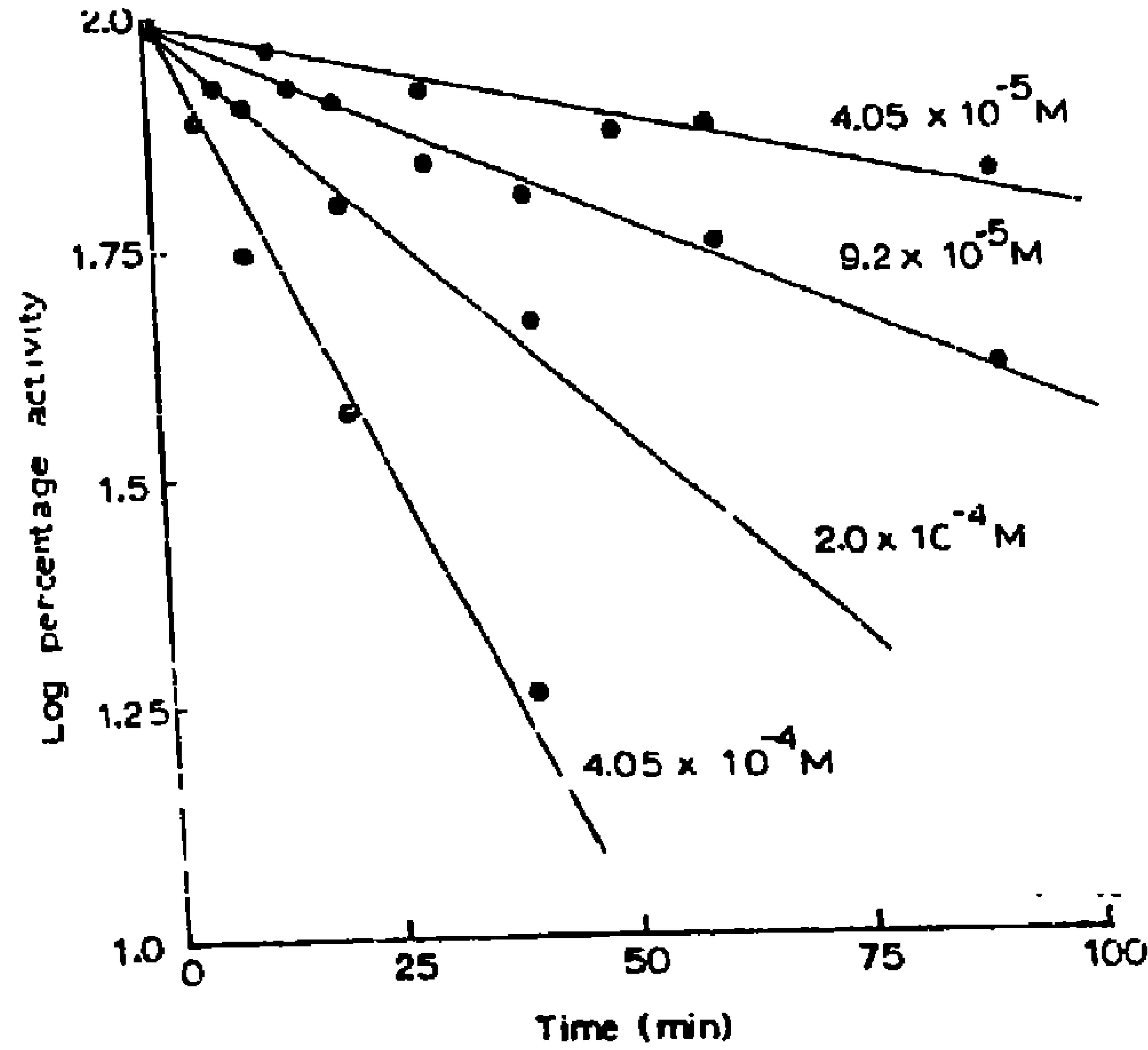
أى معدل تكوين النواتج = معدل التفاعل العكس

$$r = (e. - q)^i + K_{-1} / K$$

ثابت الاتزان = ثابت الميل = ثابت التحلل $K_a = eI / r = (K_{-1}) / K_1$

$$r = (e. - q)^i / i + K_a$$

$$dq/dt = K_2 (r) = K_2 (e - q)^i / i + K a$$



شكل رقم (١٢-٦) : معدل تثبيط الأنزيم بكرات الدم الحمراء لعدة تركيزات من المركب

وعندما يكون تركيز الإنزيم المرتبط (r) >> تركيز الإنزيم الحـــر (e)
فإن قيمة تركيز (r) لا تتغير كثيرا :

$$dq/dt = [K_2(i) / Ka + r]\ (e. - q) = Const.\ (e. - q) = Const.\ dt$$

وبتكامل المعادلة بين الحدين (q_1 , q_2) والزمن بين (t_1 , t_2)

$$Ln\ [q_2 - e] / [q_1 - e] = Const.\ (t_2 - t_1)$$

إذن قيمة (e. – q) تتناسب و سرعة تفاعل الإنزيم (V) مع مادة تفاعله :

$(t_1 - t_2)$ ثابت $= Ln\ V_2/V_1$

$(t_1 - t_2)$ ثابت $= Ln\ V_1 - V_2$

وبالرجوع لمعادلة Main وقسمتها على 2.3 Δlog V

$$2.3\ \Delta log\ V = K_2 (i) . \Delta / i\ (K_a)$$

$$I + K_a = K_2 (i) . \Delta / 2.3\ \Delta log\ V$$

وبقسمة المعادلة على $K_2 (i)$

$$\Delta t / 2.3\ Log\ V = K_2 (i) . \Delta t / 2.3\ \Delta log\ V$$

وهى الصورة النهائية لمعادلة Main ومنها يمكن التفريق بين ثابت الفســــفرة (kp) والميل (ka) لأى مادة سامة .

فإذا حدث تفاعل بين جزيئى السم (المثبط) و جزيئى الإنزيـــم ووصـــل التفاعل لحالة إتزان يعقبها حاله فسفرة فما هى قيمة (k I) التى تحصل عليـــها Aldridge

$$2.3\ \Delta log\ V = [K_2 (i) / Ka + C]\ t_2 - t_1$$

وعند تساوى سرعة التفاعليين $(V. = V_1)$ فإن to=صفر فإن $t_2 = t_1$ و $V_2 = V_1$

وبفرض أن تركيز المثبط صغير جداً عن (Ka) فإن :

$$2.3\ \Delta log\ V / V. \quad + K2 / K\ a\ (i)\ (t)$$

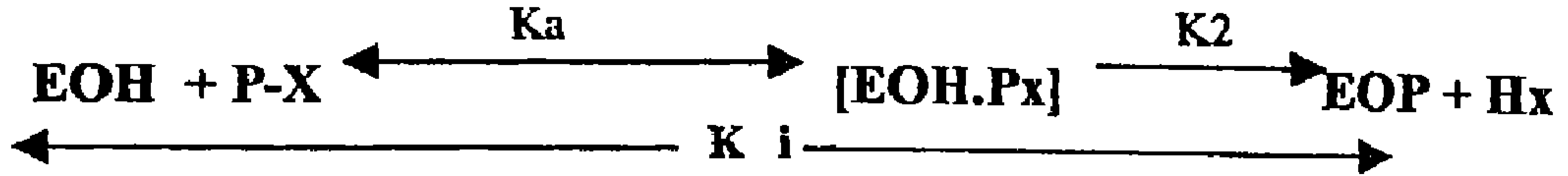
$$Ki \quad = K2\ / Ka$$

$$2.3\ \Delta log\ V / V = Ki\ . t$$

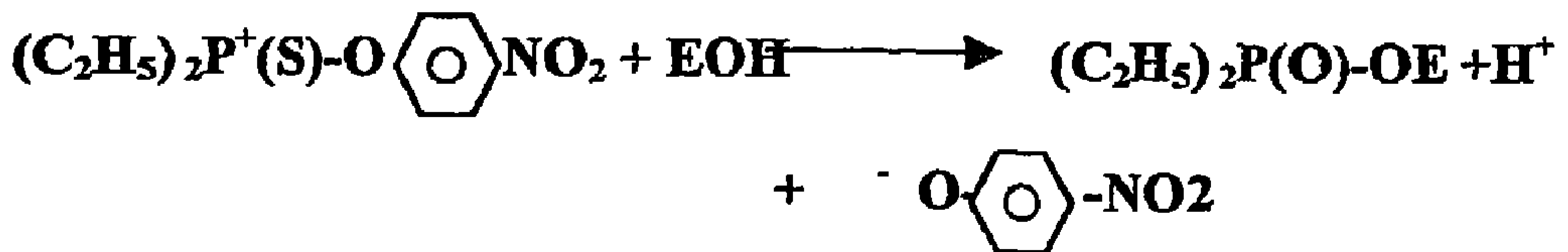
وهى معادلة ألدريدج

العوامل المؤثرة على معدل الفسفرة:

مما سبق يتبين أن جهد التثبيط الكلـــى للفوســفات (Total inhibition) يقاس بواسطة ثابت التثبيط (K i) والناتج عن مدى الموائمـــة (الميـــل : Affinity : Ka) و المؤثر بدورة على ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant) .



حيث يبدأ التثبيط بهجوم إليكتروفيلى لذرة الفوسفور على هيدروكســيل حمض السرين بانزيم الأسيتيل كولين استيريز وعليه فإن الإحتياج لفاعلية أو لمقدرة الإستبدال الإليكترونى الساحب للإلكترونــات (Electron with drawing) وهو ما يعبر عنه بالتأثير الايجائى (الحثى) السالب (Iductive effect : -I) و الذى يقوم بسحب الكثافة الإليكترونية تجاهه بعيدا عن ذرة الفوســفور بنــواة جزيئى المركب فتزداد إليكتروفيلية ذرة الفوسفور أى الشحنة الموجبة جزئيــا عليها وهو ما أمكن إثباته فكلما زادت قوه الإليكتروفيلية (الشــحنة الموجبــة) بإستبدالات ذات طبيعة ساحبة للإليكترونات (I -) وفى وضع معين بالجزيئى كلما زادت حساسية ونجاح الهجوم الاليكتروفيلى لذرة الفوسفور وهو ما عــبر عنه العالميين Aldriage & Davison بحساسية ذرة الفوســفور نفســها لــهجوم مجموعه الهيدروكسيل السالبة بحمض السرين أى حساسية الجزيئى للتحلـــل القلوى والذى أمكن التعبير عنه فيما بعد بثابت هامت (Hammet,s constant : δ) لقياس التأثيرات الإستبداليه للمجموعة الساحبة للاليكترونــات أى المجموعــة ذات التأثيرات الاليكترونيه (Electronic effects) خاصة عند ما يتــم إحلالــها لمجموعة آروماتية تتصل بذره فوسفور ليكتروفيليه :



وعليه فالعوامل التى قيمة معدل ثابت الفسفرة لها (k_2) فى مـــدي القيمـــة المثلى و التى بدورها تزيد صفه الإليكتروفيليـــة لـــذرة الفوســفور للدرجـــة القصوى للإستبدال تؤدى لزيادة التثبيط والمناهضة للإنزيم :

١- الاستبدال بارا نيترو على حلقة الفينيل وعلاقتة بالسمية :

يعد الإستبدال بارانيترو بحلقه الفينيل إستبدال ساحب للاليكترونـــات I يؤدى لسحب الإليكترونات تجاهه فتزداد درجة حموضة الحلقة هـــذا عـــلاوة على عامل الرنين بالحلقة فى نفس الوقت تـــزداد درجـــة إليكتروفيليـــة ذرة الفوسفور فتتيح الهجوم الإليكـــتروفيلى لـــذرة الفوســفور علـــى مجموعـــة هيدروكسيل حمض السرين بـــالإنزيم فيتفســفر (Pphosphorylated enzyme) فإدخال حلقه الفينيل نفسها بالمركب تزيد من درجة حموضة المركب و بالتالى درجة سميته ولكن يجب الأخذ فى الإعتبار بأنه لا تزيد درجة حموضة الحلقة عن حد معين حتى لا يؤدى ذلك لكسرها و إنهيار المركب (Degradation) فى نفس الوقت فان زيادة حموضة المركب ككل تؤدى لزيادة إليكتروفيليـــة ذرة الفوسفور فتزداد درجة مناهضة الجزيئى السام للإنزيم (Anti cholinesterase)

٢- مكان وضع المجموعة الساحبة وعلاقتها بالسمية :

لمكان أو وضع المجموعة الساحبة للالكترونات تـــأثيره علـــى معـــدل الفسفرة و بالتالى على زيادة درجة سمية المركب :

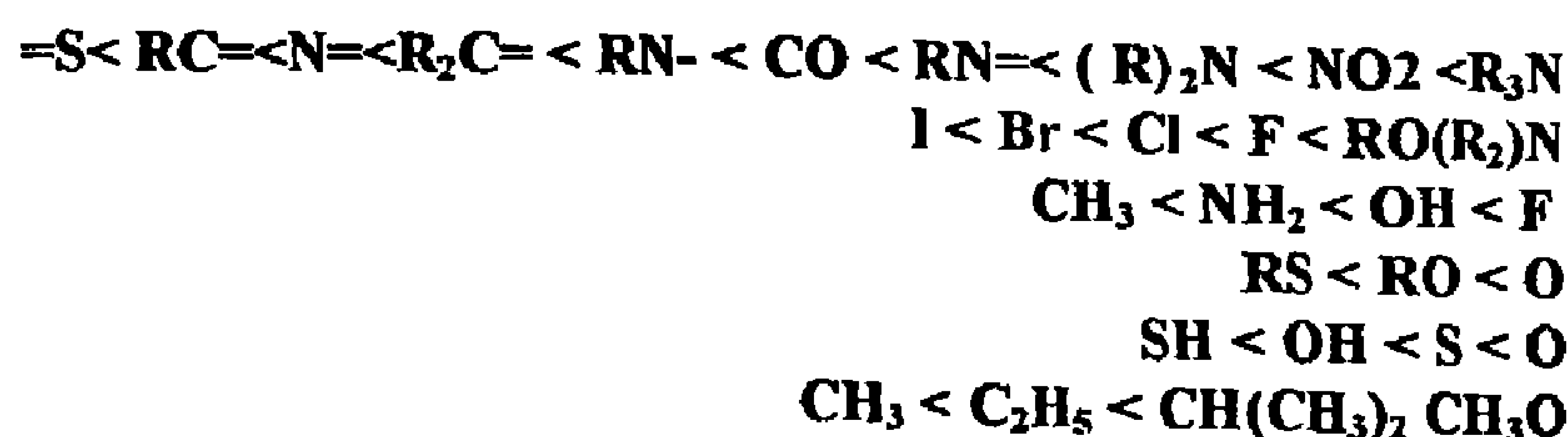
فالوضع بارا : أقوى من الوضع ميتا والوضع ميتا أقـــوى بـــدورة مـــن الوضع أورثو:

الوضع أورثو > الوضع ميتا > الوضع بارا

أتجاه انخفاض التأثير الحثى (I-) نتيجة تغيير وضع المجموعة الساحبة على الحلقة ←

حيث يشير السهم إلى إتجاه انخفاض التأثير الحثى وهو نفســـه إتجـــاه إنخفاض السحب الإليكترونى (الإليكتروفيليه) حول ذرة الفوسفور وهو مـــا يعنى إتجاه إنخفاض الهجوم الأليكتروفيللى لنواة المركب على الأنزيم وهـــو فى نفس الوقت أتجاه انخفاض المناهضة للإنزيـــم (الفاعليـــة البيولوجيـــة : السمية) .

ومن الجدير بالذكر فى هذا الصدد الإلمام بـــترتيب المجـاميع المختلفــة الساحبة للإليكترونات تنازليا كما يلى :



$=S < RC= < N= < R_2C= < RN- < CO < RN= < (R)_2N < NO_2 < R_3N$

$I < Br < Cl < F < RO(R_2)N$

$CH_3 < NH_2 < OH < F$

$RS < RO < O$

$SH < OH < S < O$

$CH_3 < C_2H_5 < CH(CH_3)_2\ CH_3O$

٣- التنشيط الكيميائى لذرة الفوسفور (Chemical activation) :

يعد التنشيط الكيميائى هو الصفة الأكثر أهمية لتقدير النشاط المنــاهض للإنزيم لأى نواة إستر فوسفورى وهو ما يقاس بكثافة توزيع الشحنة الموجبــة على ذرة الفوسفور (Formal charge) والذرات المجاورة لـــها بثـــابت هـــامت (Hammett,s costant : δ) حيث تزداد قيمتة فتزداد قوة التثبيط و بعلاقة خطيه .

فمركب الباراثيون (إستر فوسفو ثيونات) ضعيف المناهضة للإنزيـم ولكن بتحوله للمماكن باراكسون (Paraoxon) : أستر فوسفو ثيـولات (Phospho thiol ester) تزداد قوة مناهضتة لزيادة الشحنة الموجبة على ذرة الفوســفور و إرتفاع قيمة ثابت هامت .

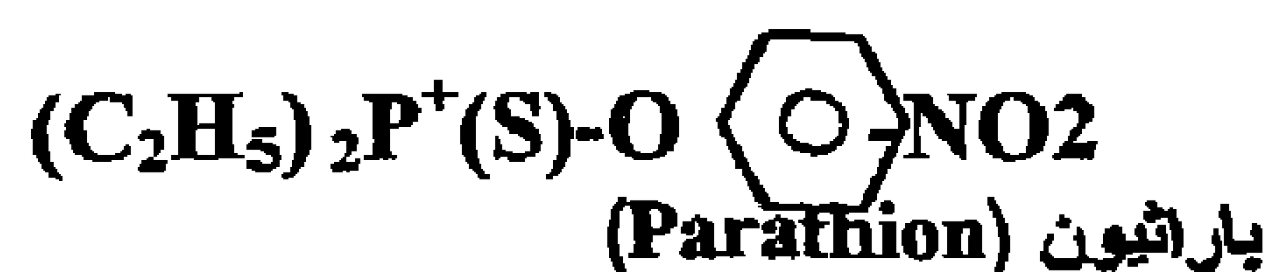
و فى نفس الوقت نجد أن حسابات المدار الجزيئى (Molecular orbital) تشير للشحنة الموجبة و الملازمة لذرة الفوسفور فى الباراكسون إلى ســرعة تحللة عن الباراثيون وهذا التوافق بين كثافة الشحنة وقوة التثبيط و التى تتفــق وآلية التثبيط النيوكليوفيلي (هيدوركسيل حمض السرين بــالإنزيم) بــالموقع النشط بسطح الإنزيم المهاجم بذرة الفوسفور الإليكيروفيليه .

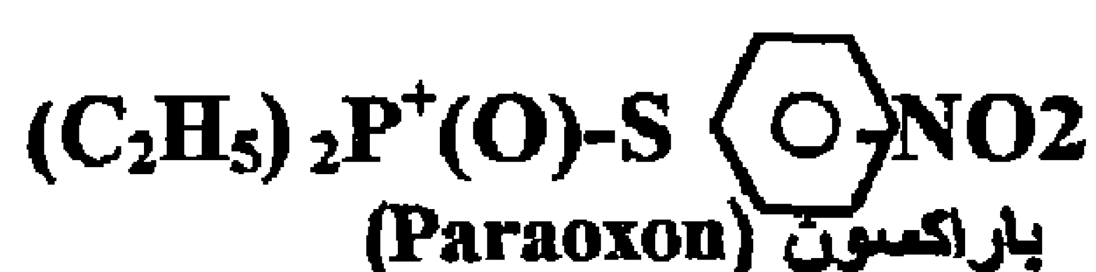
وعلية فأرتباط جزيئى السم بمجموعات من شــأنها أن تــؤدى لصفــات إليكتروفيلية قوية مما يجعلها أكثر حساسة لهجوم نيوكليوفيلى فيصبح الجزيئى أقوى فى التثبيط وهو ما ينسجم ويتماشى مع العلاقة الملاحظة بيــن النشــاط المناهض للإنزيم وثابت هامت للأستبدال فى الحلقة العطرية وهو ما توضحــه النتائج فى الجدول التالى رقم (١٢-٤) وعليـــة فالإســـتر ذو قيمـــة (Super

(Delocalizability : Spn) يكون أكثر مناهضة للانزيم لإرتباطه القوى به وذلــك لإرتباط قيمة (Spn) مع التحلل المائى القلوى

جدول رقم(١٢-٤): قيم التثبيط وثابت هامت لمجموعة من الإستبدالات بحلقة الفينيل بمركب داى إيثيل فوسفات على الإنزيم:

المركب	ثـــابت هامت	لـــو ١/I_{50}	المركب	ثـــابت هامت	لـــو ١/I_{50}
بارا-نيترو	٠,٧٨	٧,٥٩	ميتا -نيترو	٠,٧١	٧,٣٠
بارا- SO_2-CH_3	٠,٧٣	٦,٦٠	ميتا-(SFS)	٠,٦١	٧,١٢
بارا-سيانو	٠,٦٣	٦,٨٩	ميتا إيثوكسى	٠,١٢	٣,٨٩
بارا-كلورو	٠,٢٣	٤,٥٢	ميتا-ترت بيوتاين	-٠,١٢	٦,٠٥
بارا-ميركابتو	-٠,٠٥	٤,٤٨	ميتا-تراى ميثيل امين	-٠,٢١	٦,٤٠
بارا-ترت بيوتاين	-٠,٢٠	٤,٠			





إتجاة زيادة ثابت هامت (δ) أتجاة زيادة الصفات الالكتروفيليه أتجاة زيادة قوة المناهضة للأنزيم ◄

إتجاه زيادة درجة الثبات الكيميائي

ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة بإحدى أفــراد مجموعــة الســيكلودايئات السامة مثل مركب الألدرين (Aldrin) ثم المعاملة بأفراد مختلفة من الســـموم الفوسفورية العضوية أدى لتأثير متداخل مضاد (Antagonistic interaction) وهو ما يتضح من الجدول التالى رقم (١٢-٥)

جدول رقم (١٢–٥) تأثير جرعة مفردة من الألدرين (١٦ مللج / كج) على السمية الحادة للسموم الفوسفورية العضوية

المركب (ملليج /كجم)	% للموت	
	الكونترول	المعاملة المسبقة بالألدرين
باراثيون (٢٢)	٣٥	صفر
باركسون (٤٠)	١٠٠	٤٤,٤
جوثاثيون (١٥)	٨٤,٦	١٥,٤
TEPP (١٠)	٩٥	صفر
DFP (٥٠)	٦٦,٦	١٠
EPN (٧٥)	٥٠	صفر
TOCP (٢٠٠٠)	٦٠	٢٠
OMPA (٢٥)	٦٠	٧٠

وهو أيضا ما تم إيضاحه بالجدول التالى رقم (١٢–٦) و لكن لتأثير هـــذه المعامله خارج الجسم (In - vitro) على بلازما الدم .،

جدول رقم (١٢–٦) : تأثير المعاملة بالالدرين على الإرتباط فى البلازما خارج الجسم وخفض سمية الباراكسون :

المعاملة	باراكسـون (٥. ميكرو جـــرام/ ملل بلازما)	% للباركسون المرتبط	% للباراكسون الحر	% للكولين استيريز المثبط
الكونترول	١٠٦	٨٦,٢ ±٤,٣	١٣,٩ ±٤,٣	٨٤,٢ ±٥,٨
المعاملة بالألدرين	١٠٦	٩٩,٤ ±٠,١	٠,٦ ±١,٠	٤٠,٢ ± ٣,٤

ولقد أدت النتائج السابقة إلى دراسة وتجريب أكثر من مركب كلورينـــى أخر مثل مركب الـــددت (DDT) و الديلدريـــن (Dieldrin) و الكلـــوردان (Chlorodan)على سمية الباراكسون (المشتق التأكسدى الأكسيجينى لمركـــب

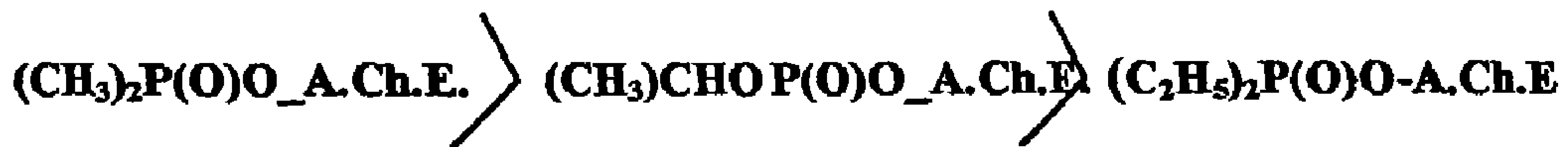
البـاراثيون (فوسـفوثيونات) و التـي أدت لانخفـاض مسـتوى السـميه بالباراكسون وذلك لانخفاض التثبيط الانزيمي جدول رقم (١٣-٧) :

جدول رقم (١٢-٧) : العلاقة بين الإرتباط بالبلازما (خارج الجسم) وسمية المشتق الأكسيجيني باراكسون في الفئران الصغيرة المعاملة مسبقا بأي من المبيدات الكلورونية التاليه :

المركب (مللج / كج)	% للموت للباراكسون (٢مللج /كج)	% الحر للباراكسـون في البلازما
كونترول	٦٠	١٧,٣±١,٩
ددت (٧٥)	٤٠	٧,٤±٤.٩
ديلدرين (١٦)	٢٠	٠,٧±٠,١
كلوروردان (١٥٠)	١٥	٠,٤±٠,١

٤- طول وتفرع سلسلة الألكيل و علاقتها بالسمية :

المركبات ذات سلسلة الألكيل القصيرة الغير متفرعة تكـون أكـثر مناهضة للإنزيم عن السلسلة الطويلة أو المتفرعة والمماثلة لها في نفس عـدد ذرات الكربون إلا أنها في نفس الوقت تكون أكثر ثبات :



أقوى التركيبات البنائيه مناهضة لأنزيم جلوتاميك -كب- ترانسفريز المزيل لمجموعة الألكيل

ذو قوه مناهضة متوسطة وترجع لثبات أيون الكربونيم (Carbonium ion)

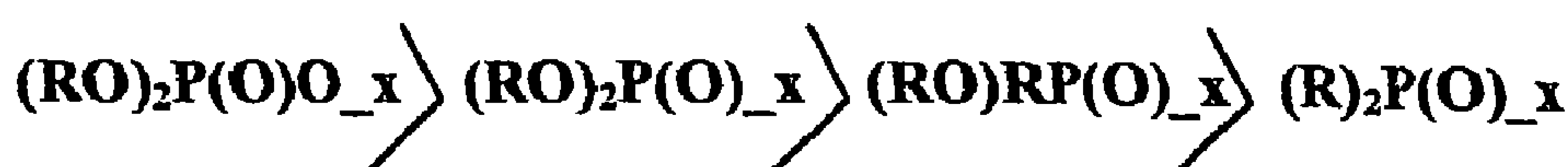
أتجاة زيادة قوة المناهضة لأنزيم الكولين استيريز



ومن التخطيط السابق يلاحظ أن إتجاه نقص طول السلسلة هو نفسه إتجاه سحب الإليكترونات عن ذرة الفوسفور هو نفسه إتجاه زيادة المناهضة للإنزيم .

٥- نوعية الإستر الفوسفورى و علاقتة بالسمية :

فالإستر الفوسفاتى (Phosphate ester) أكثر تنشيطا ومناهضة من الإستر الفوسفونى (Phosphonic ester) و الأخير بدورة أكثر مناهضة من الإستر الفوسفينى (Phosphinic ester) :



إستر فوسفاتى (Phosphate ester) إستر فوسفورى إستر فوسفونى (Phosphonic ester) إستر فوسفينى (Phosphinic ester)

٦-أكسدة كبريت السلسلة الجانبية:كبريت الميركابتو (M ercapto sulphur) :

تؤدى أكسدة ذرة كبريت السلسلة الجانبية إلى تحول المركب للمشتق التأكسدى الأول: سلفوكسيد (Sulfoxide) الأكثر سمية والأقل ثباتا عن المركب الأصلى وبزيادة درجة الأكسدة يتكون المشتق التأكسدى الثانى سلفون (Sulfone) الأكثر من سابقه سمية وأقل ثباتا منه .

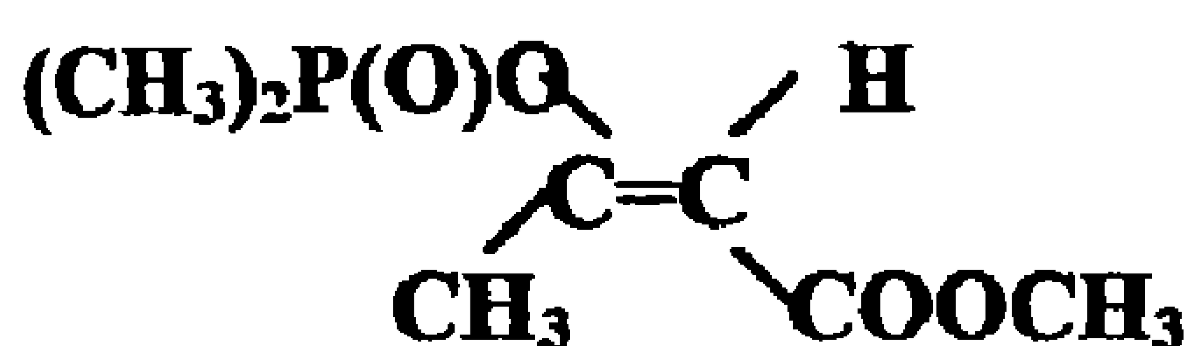
حيث تعزى الفاعلية البيولوجية :السميه : المناهضه للأنزيم بزيادة درجة الأكسدة إلى تأثير الرابطة (-S-) و تحولها إلى [-S(O)-] ثم إلى[-S(O)O-] على الترتيب وقدرتها على سحب الإليكترونات بعيداً عن ذرة الفوسفور .

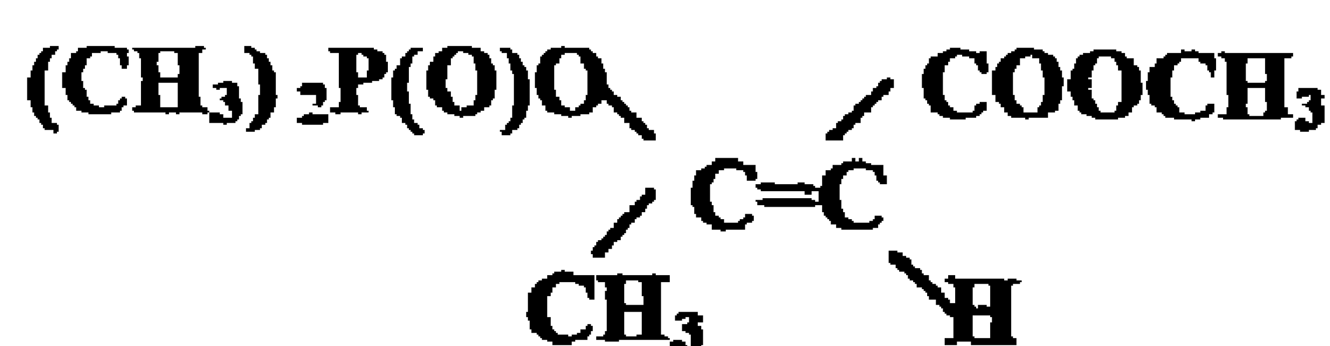
٨- التشابه الهندسى وأثرة على معدل الفسفرة والسمية:

تتفاوت درجة الفاعلية البيولوجية (درجة السمية و المناهضة للإنزيم) بإختلاف نوعية التشابه الهندسى الموجود بالمركب :

فالمشابه مضاهى (Cis) مفينفوس (cis- mevinphos) أكثر مناهضة وسـمية للإنزيم عن المشابه مخالف (Trans) مفينفوس حيث تبلغ قوة تثبيطه الإنزيمـى ٢٠ ضعف سمية المشابه مخالف .

وبالرجوع للتركيب الفراغى للجزيئى بكلتا المتشابهين نجد أن المسـافة بين الموقعين الموجب والسالب بالمشابه مضاهى هى ٤,٥-٤,٩ أنجسـتروم وهى أكثر تماثلا بالنسبة للمنافة بين الموقعين الإستراتى و الأنيونى بـالإنزيم فى حين هذه المسافة بالمشابة مخالف (Trans) تبلغ ٢.٢-٢,٤ أنجستروم

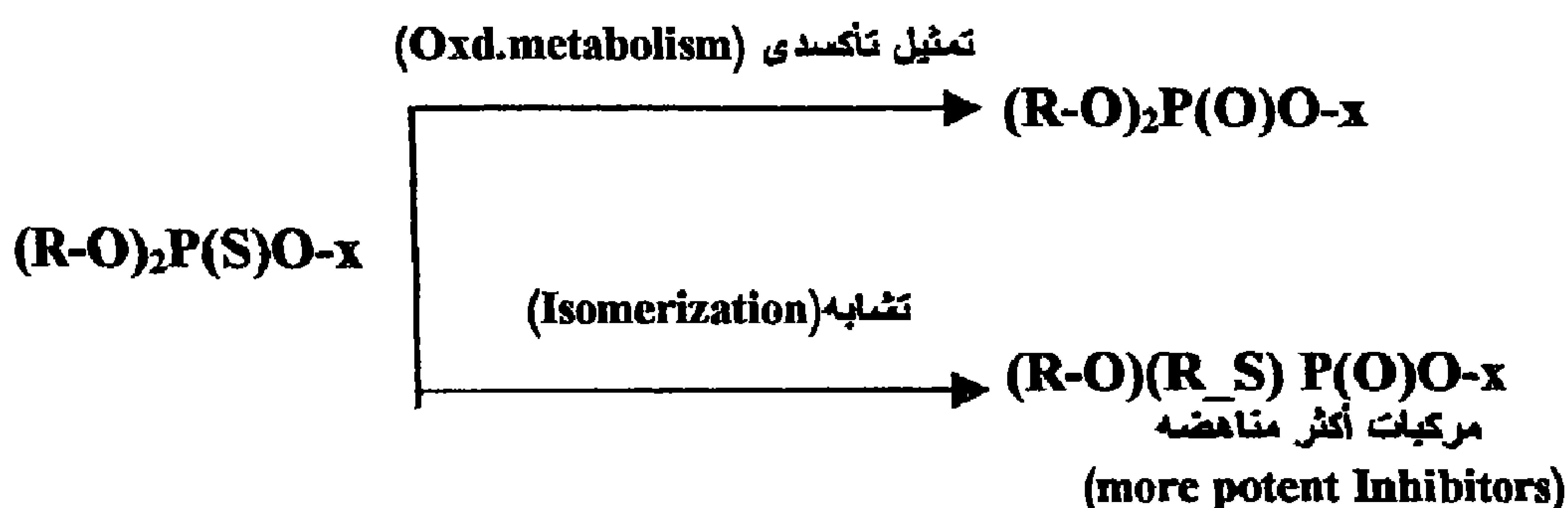




مضاهى مفينفوس
(cis- mevinphos)

مخالف مفينفوس
(trans- mevinphos)

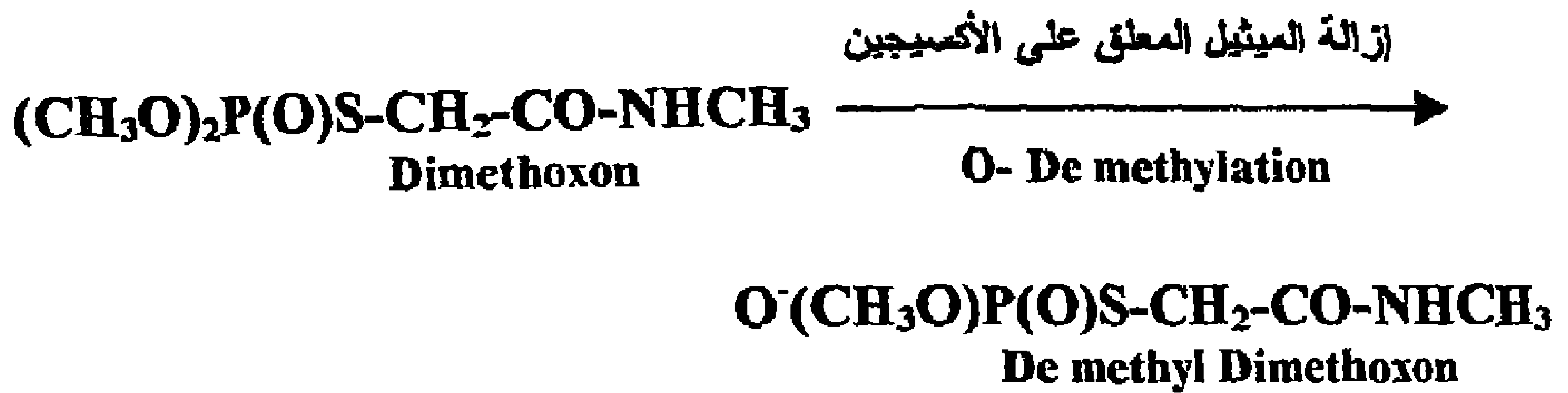
كذلك تؤدى عملية الأكسـدة الخفيفـة إلـى حـدوث عمليـة تشـابة (Isomerization) للمشتق ثيونو فوسفات (Thiono phosphate) ذو الرابطـة ذات الصفات الإليكترونية العالية و الأقوى فى درجة مناهضتها للإنزيم :



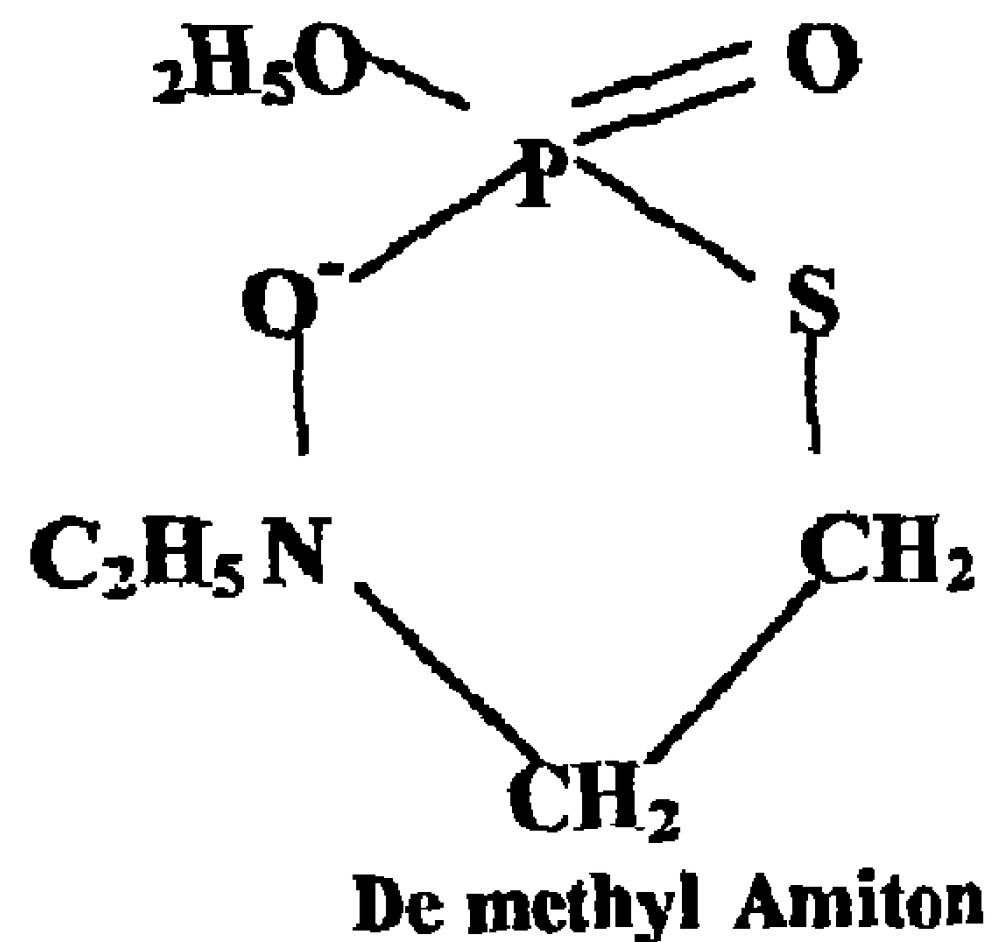
٩- الأكسدة (Oxidation)

تؤدى أيضا عمليات التمثيل لتكوين مشتقات أكسيجينية أخرى (Oxygen derivatives) و التى تؤدى لخفض صفات الإليكتروفيليه لذرة الفوسفور فتضعف فاعلية المركب كمناهض للإنزيم وإفتقار الهجوم الإليكتروفيلى لذرة الفوسفور .

فبعد نزع مجموعه الميثيل المرتبطة بذرة الأكسيجين (De methylation) تنخفض فاعلية المركب بحوالى ٦٦٥٠٠٠ مرة عن المركب الأصلى أى تنتهى مناهضتة للإنزيم تقريبا (Abolish Anti cholinesterase) كذلك الحال مع مركب الأميتون (Amiton) عند إزالة الألكيل المعلق بذرة الأكسيجين إنخفضت سميته إلى ١/١٧٩ عن سمية الأميتون ويرجع ذلك لتحول المركب للشكل الفراغى الحلقى الغير ملائم للإنطباق على سطح الأنزيم :







١٠- التأثير الفراغى (Steric effect : Es) وعلاقته بالسمية :

تعد معايير التنشيط (Reactivity parameters) غير كافيه بمفردها للإمداد بحسابات دقيقه عن النشاط المناهض للإنزيم حيث وجد أن للتأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تثبيط و مناهضة الإنزيم حيث الإرتباط القوى بين التأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تثبيط الأنزيم حيث الإرتباط القوى بين التأثير الفراغى للجزيئ وفاعليته و بإستخدام تحليل الإنحدار لبيانات الجدول رقم (١٢-٨) والموضح بالشكل رقم (١٢-٧) :

	n	s	r	
لو ١/I50 = ٣,٤٥ δ +٦,٣٠٩ حيث:	٦	٠,٥٠٧	٠,٩٥٤	لسلسلة إستبدالات بالوضع بارا
لو ١/I50 =١,٥٥٧ δ +٥,٨٠٦ :	٥	١,٣٨٣	٠,٤٧٩	لسلسلة إستبدالات بالوضع ميتا

ويتضمن ثابت التأثير الفراغى (π) بكلتا المعادلتين تظـهر معنويـة ضعيفة لتتبع نشاط هذه المركبات على الإستبدال فى الوضع بارا الأقوي مـع δ عن ميتا ، لذا يجب أخذها فى الإعتبار عند حساب نشاط مشتقات الإستبدال ميتا (حيث x = المشتق ميتا و δ = صفر للمشتق بارا) :

لو ١/I50 =-١,٠٦ Es+ ٢,١٩ δ P- ١,٤٠x ٥٧٧

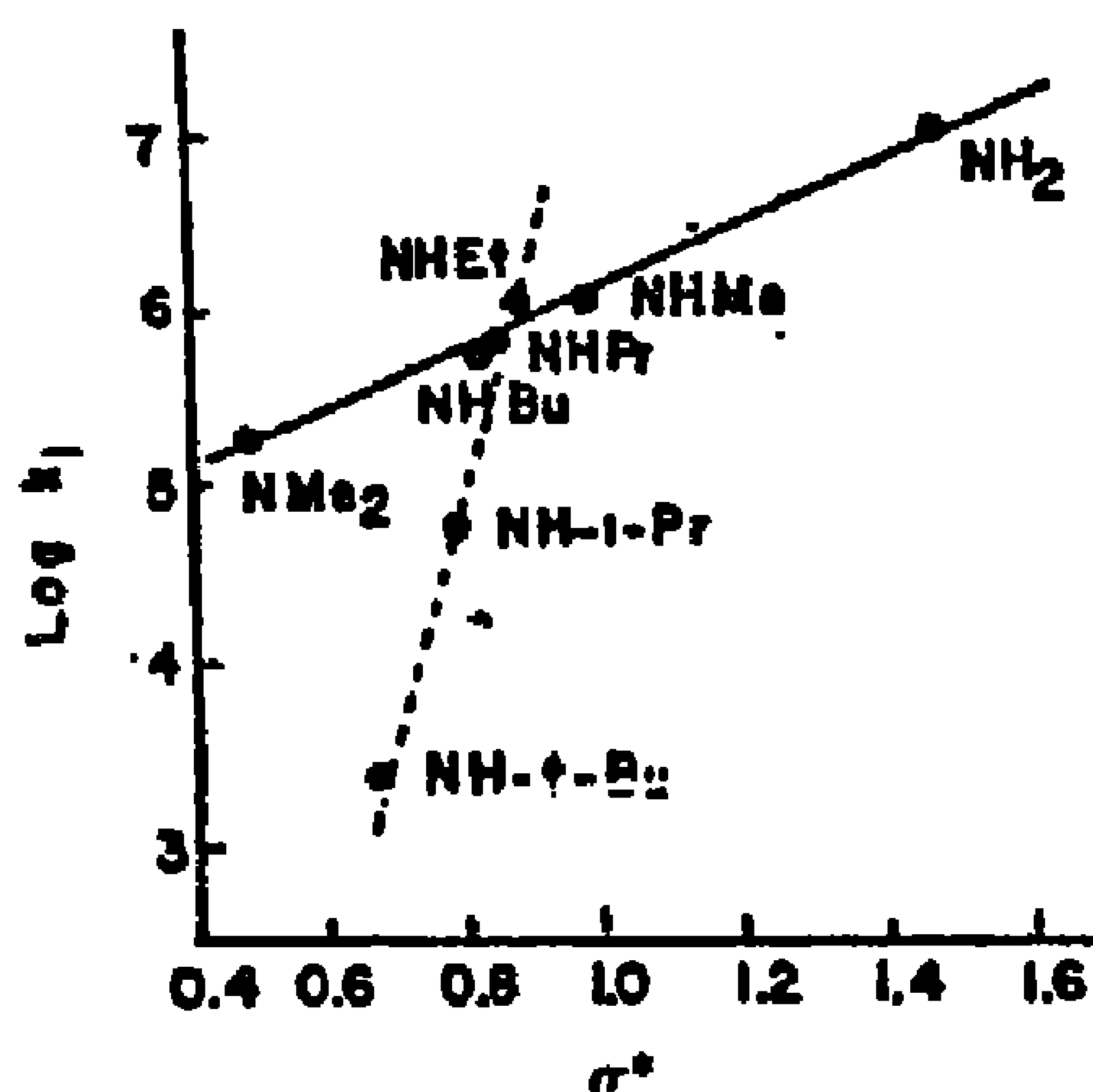
١٢: ٠,٢٨٥ ٠,٢٨٥ لسلسلة أستبدالات بالوضع ميتا

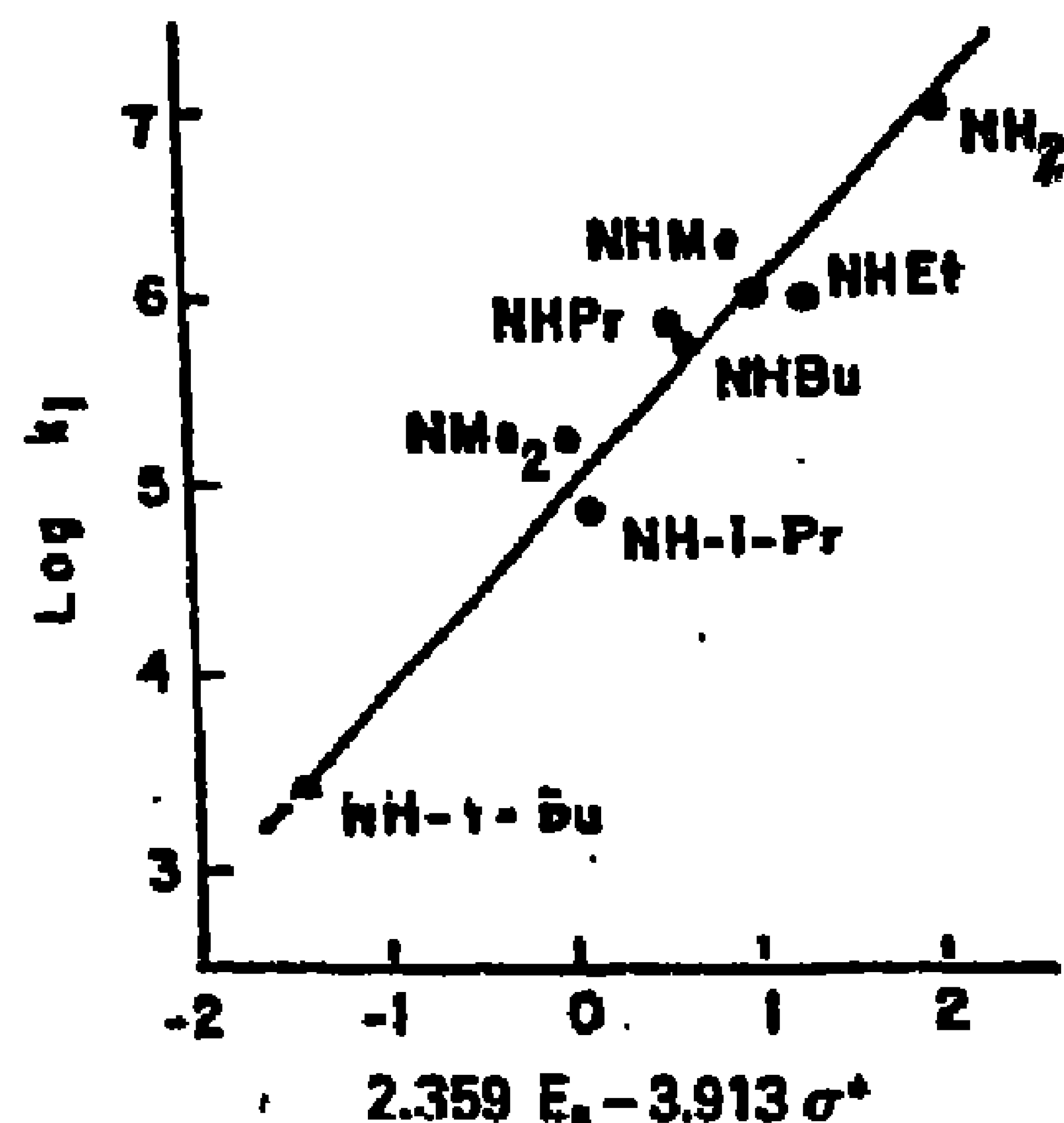
حيث تم الحصول على إرتباط قوى معنوى مع قيم (δ P-) أكثر من (δ) للإستبدال بارا وهذا متوقع طالما أن هذه المشـتقات إسـترات لفينـولات مستبدله ولهذا يؤخذ فى الاعتبار معيار ثابت التأثير الفراغـى (Es) ومـن المحتمل أيضا حجم المتشابهات ميتا إلى بارا بمعادلة واحدة لإعطاء أحسـن النتائج .

ويمكن لثابت تافت (*δ : Taft ,s constant) للإستبدالات القطبيـة إعطـاء إرتباط ردىء بينما كان الارتباط القوى المتحصل عليه من (Es) و من هنـا

نجد أن معدل التثبيط (المناهضة) يعتمد علـــــى كـــلا مـــن (Es) و δ^* وباستخدامهما نحصل على أرتباط قوى .

وعليه فالبنسبة لجزيئى المركب التالى ($(RO)_2P(O)x$) نجد أنه يجب وأن تكون مجاميع الكوكسى (RO) صغيرة مثـــل مجـــاميع الميثوكســـى أو الإيثوكسى فزيادة طولها عن ذلك يؤدى لخفض التثبيط نتيجة إنخفاض التـــأثير الفراغى (Es) فزيادة طولها فيؤدى لإنفراد إلكترونات من المجموعة (RO.) تؤدى لعدم ثبات الإنزيم المفسفر .





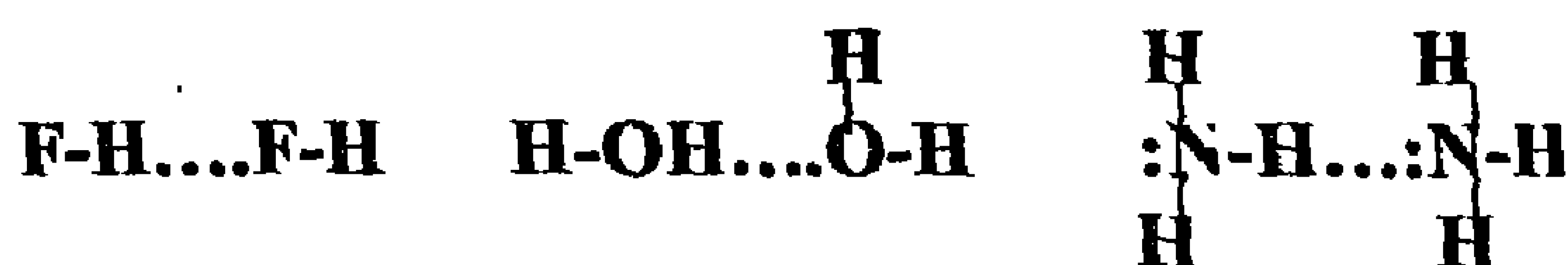
توضح العلاقة الخطية المتحصل عليها عدا للمركبين أيزو بروبيل و ترت- بيوتيل الأقل مناهضة للإنزيم عما في حالة أستخدام δ^*

توضح العلاقة الخطية المتحصل عليها أن إنخفاض النشاط المناهض للأيزو بروبيل و ترت- بيوتيل ترجع إلي التداخل الفراغي (Steric interference)

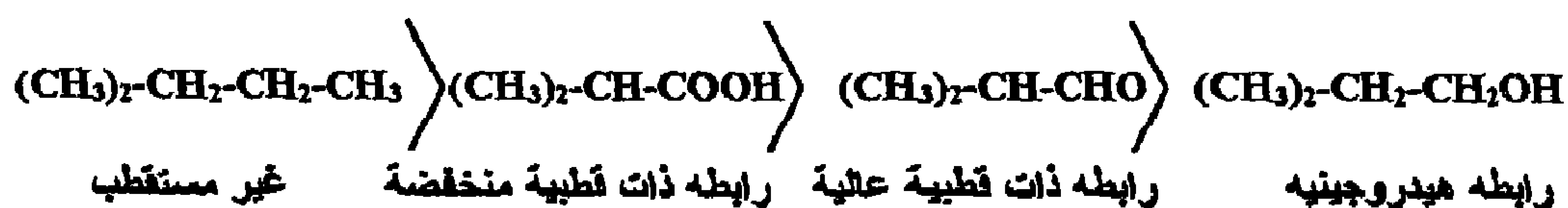
شكل رقم (١٢-٧): العلاقة بين لوغاريتم ثابت التثبيط و ثابت تافت

١١- قوى الإرتباط الأيونية :

لقوى الإرتباط الأيونية خاصة عند تفاعل مركبات الأكسيم(Oximc) النيوكليوفيليه و التى تسارع على إستعادة نشاط الإنزيم المفسفر (المثبط) مرة أخرى (Recovery) حيث يهاجم جزيئى الأكسيم جزيئى الإنزيم المفسفر من الجانب الإستراتى المفسفر فيرتبط جزيئى الأكسيم بالمثبط الفوسفورى ويترك جزيئى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما سيأتى توضيحه بعد .



فى حين قوى الإرتباط الهيدروجينية فهى قوى تجاذب خاصة بين جزيئات قطبية بها ذرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإليكترونيه ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية السالبية (الأكسيجين والنيتروجين و الهالوجين) حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة بين ذرات سالبة فى جزيئات أخرى وهذا الإرتباط يمهد ليشمل عدد كبير من الجزيئات وترتفع درجة غليان المركبات المحتوية على الرابطة الهيدروجينيه بالمقارنة بمركبات أخرى لها نفس الوزن الجزيئى ولكن تفتقد وجود الرابطة الهيدروجينيه :



الإستعادة التلقائية والإستعادة بالمنشطات
(Spontaneous recovery & Activators regeneration)

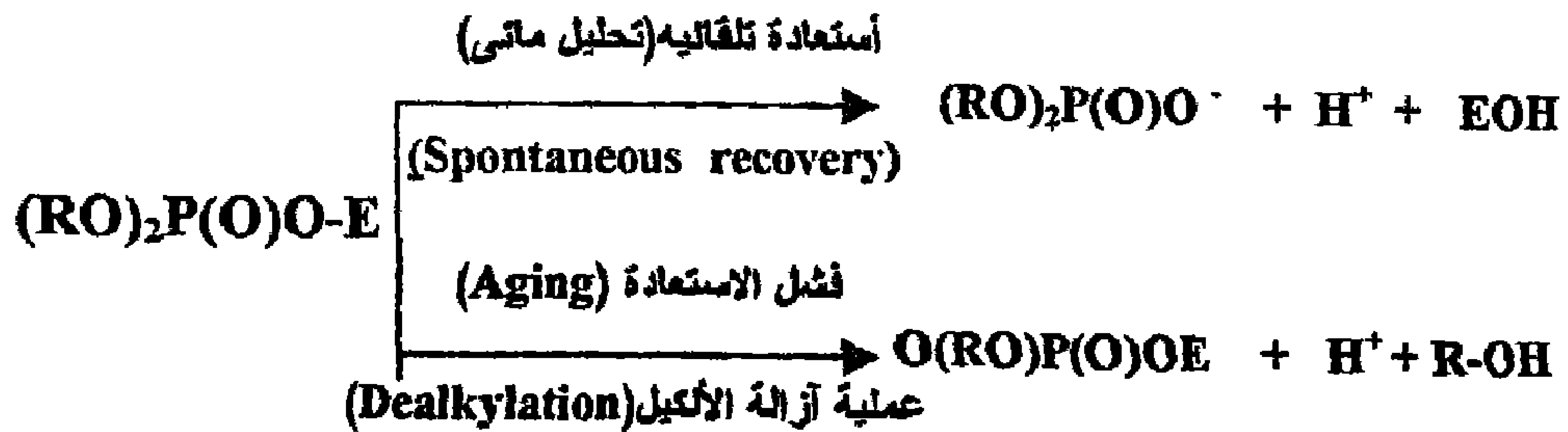
إن قوة التثبيط و بالتالى سمية جزيئات السموم الفوسفورية العضوية وكذلك السموم الكرباماتية العضوية تعتمد على ثبات المعقد الوسطى (Acyl enzyme intermediate: inter mediated complex) ومعدل تكوينه مع الأخذ فى الإعتبار أن جزيئات الإنزيم المفسفر تميل لأن تكون أكثر ثباتا عن مثيلتها المكربمة و التى تعتمد بكليهما على طبيعة المجاميع المتصلة بالفوسفات وعلى نوع الأنزيم .

فقترة نصف حياه الانزيم المفسفر(داى ميثيل فوسفوريك كولين استيريز) بكرات الدم الحمراء للفئران ٢ ساعه و بالآرانب ٧٢ ساعه

وفترة نصف حياه الانزيم المفسفر(داى إيثيل فوسفوريك كولين استيريز) بكرات الدم الحمراء للفئران ٥ ساعه وبسيرم الإنسان ٣٠ يوم

وفترة نصف حياه الانزيم مونو أو داى كلورايثيل فوسفوريل بيوتريل كولين استيريز بسيرم الفئران ٢٠ دقيقه و بسيرم الإنسان ٣٠ يوم

وتعتمد درجة الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم على تركيز أس أيون الهيدروجين حيث تأين المجاميع ذات ثابت التأين (pK) هى ٦,٩ و ٩,٨ كما يتضح فيما يلى :



وتعتمد الإستعادة التلقائية للإنزيم من فشلها (aging) على الوقت المستغرق الذى يظل فيه الإنزيم مفسفر حيث يدخل الجزيئى فى تفاعلين محتملين :

أ- تفاعل إستعادة نشاطه مرة أخرى (تفاعل تحلل مائى)
ب- تفاعل فقد لإحدى أو لإثنين من مجاميع الألكيل وهنا يفشل الإنزيم في استعادة نشاطه مرة أخرى حيث المركب المنزوع منه إحدي مجاميع الألكيل أقوى تثبيطا عن المركب المنزوع منه المجموعتين .

ويتوقف معدل الفشل فى الاستعادة على :

أ- نوعى مجاميع الألكيل
ب- نوع الإنزيم فتبلغ فى حاله مركب : داى أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤,٦ ساعة وفي حالة مركب :داى إيثيل فورسفويل استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤١ ساعة
ج- يزيد نسبة معدل الفشل بزيادة مستوى أس أيـون الـهيدروجين (p H) المتحكم فى المجاميع المتأينه ذات قيم التأين (pk) ٦,٤
ء- يزيد معدل الفشل بزيادة درجة الحرارة فبأرتفاعها من ٣ مْ – ٢٥ مْ يزداد معدل التأين عشرة مرات .

الباب الثالث عشر

التنشيط و إستعادة نشاط الأنزيم بالمنشطات

التنشيط وإستعادة نشاط الإنزيم بالمنشطات

(Reactivation & Reactivators)

سبق وأن تكلمنا عن كيفية إستعادة الإنزيم المفسفر أو المكربم لنشاطه مرة أخرى بدون منشطات في وسط التفاعل كذلك عرفنا أن جزيئات السموم و الملوثات الفوسفاتية ذات ثابت معدل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation constant) بطيىء نوعا ما ، فبمجرد خروج المجموعة التاركة من جزيئى المركب فإن معدل الإستعادة يتوقف على طبيعة الجزيئى والأنزيم نفسه :

ففى حاله أنزيم الأسيتيل كولين استيريز بكرات دم الآرانب / ٣٧ ° م فإن مركب :

- داى ميثيل فوسفات يترك الأنزيم حر بعد فتره نصف حياه (Half life : $t_{0.5}$) قدرها ٨٠ دقيقة .
- فى حين حاله داى إيثيل فوسفات يترك الأنزيم حر بعد فترة نصف حياه (Half life : $t_{0.5}$) قدرها ٥٠٠ دقيقة .
- داى أيسو بروبيل فلا يترك الإنزيم ويظل مثبط له
- داى ميثيل فوسفات فتترك سطح الإنزيم بعد ٢٠٠ ساعة

بإستخدام المواد المنشطة أمكن بكثير من الحالات إسراع خطوة إزالة الفسفرة التى يمثلها ثابت معدل التفاعل (K_3) خارج الجسم وهى ذات طبيعة علاجية فى حالات التسمم خاصة ما إذا كان جزيئى المثبط غير مباشر حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز ١٠$^{-٣}$ – ١٠$^{-٤}$ مول وهو ما يشير لحدوث التفاعل فى إتجاه عكسى (Reversible) لحدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا تكون الفترة التى يستغرقها معدل ثابت الفسفرة (K_3) صغيرة جداً فلا يتمكن معها جزيئى السم من تثبت نفسه جيداً أما إذا كان المثبط قوى (مباشر) وذو أثر متبقى طويل كغالبية السموم الفوسفورية العضوية وقله من السموم الكرباماتية العضوية حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز جزيئى ١٠$^{-٦}$ – ١٠$^{-٤}$ فان التفاعل يصبح غير عكسى

(Irreversible) لحدوث تثبيط غير تنافسى (Non competitive inhibition) وهنـا تكون الفترة التى يستغرقها معدل ثابت تفاعل إزالة الفسـفرة (K_3) طويلـة وخلالها يتمكن جزيئى الإنزيم من تثبيت نفسه جيداً على سطح الإنزيـم ولا يتمكن من إستعادة نشاطه سريعاً مما يؤدى لحدوث فشل (Aging) فى إسـتعادة نشاطه مرة أخرى فيظل جزيئى المركب السام عالق بسطح جزيئى الإنزيم .

والمواد المنشطة ذات طبيعة نيوكليوفيلية (Nucleophilic) تمكنها من الهجوم التنافسى على ذرة الفوسفور فتستبدل أكسيجين مجموعة الهيدروكسيل لحمض السيرين بسطح الإنزيم فيترك حر وترتبط مع ذرة الفسفور ويمكن وصفـها ببساطة على كونها مجموعة (R-H) حيث تتصل ذرة الـهيدروجين بـالمركز النيوكليوفيللى (O) وكلما كان جزيئى المنشط فى صورة مجموعة أمونيـوم رباعية تتصل بالمركز الأنيونى كلما كان أفضل فى القيام بوظيفته :



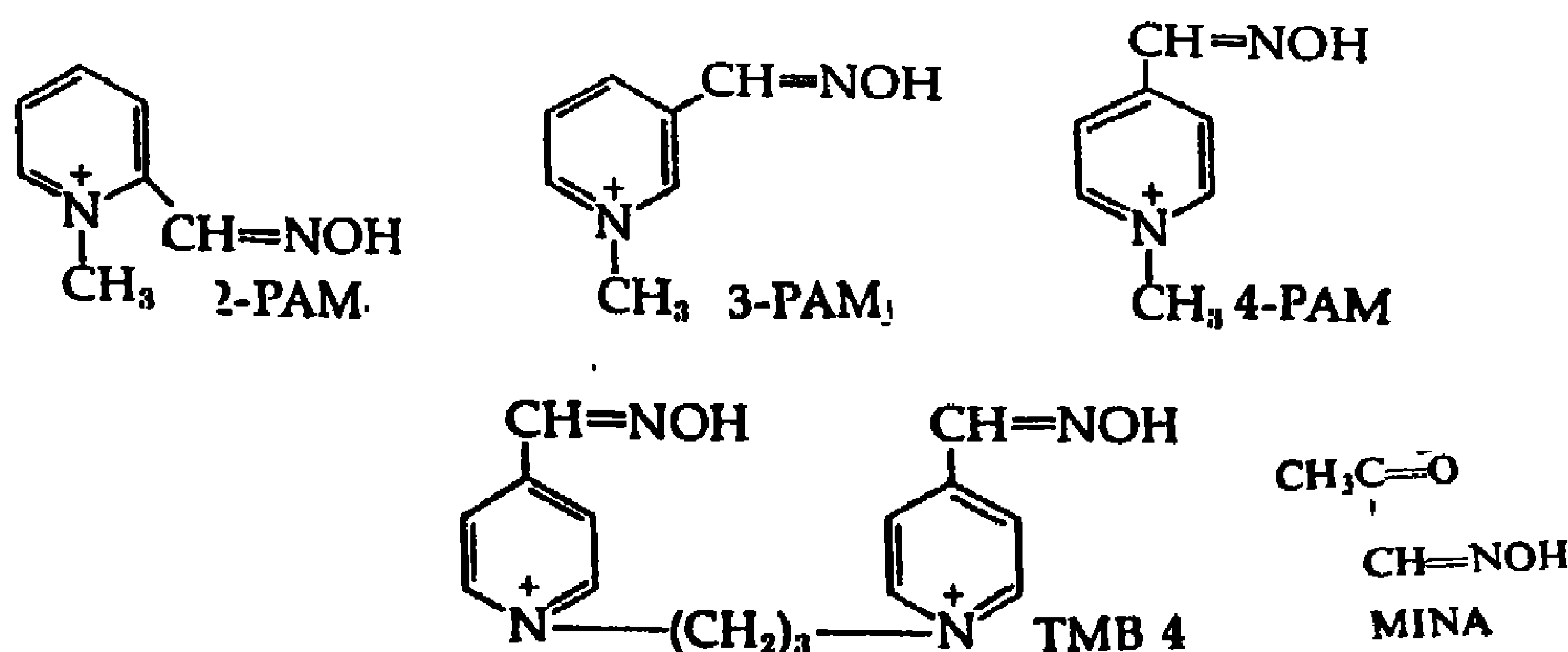
$$R\text{-}CO\text{-}NHOH \longleftrightarrow R\text{-}CO\text{-}NHO^- + H^+$$



$$R\text{-}CH{=}NOH \longleftrightarrow R\text{-}CH{=}NO^- + H^+$$

وتعتمد فاعلية جزيئى المنشط على :

أ- نوع المنشط فجزيئى المنشط (2-Paralidoxime : 2-PAM) أقـوى ٣٠٠٠٠٠ مره قدر جزيئى المنشط (3-Paralidoxime : 3-PAM) وتبلغ قوة الأخيره ضعف المنشط (4-Paralidoxime : 4-PAM)



كذلك فمركب (TMP4) يعد أقوى منشط فتبلغ قوته ٢٢ مرة قـــدر(2-PAM) مع الإنزيم المفسفر داى إيثيل فوسفوريل أسيتيل كولين لوجود القنطرة الداخلية المحتوية على ثلاث مجاميع ميثيلين لكنه غير آمن .

كذلك تعد الأوكسيمات أكثر فاعلية عن الهيدروكسامات . وقد تدخل ذرات أو مجاميع مختلفة على ذرة النيتروجين فى مركب(2-PAM): فتـــؤدى لعـــدة مماكنات هى :

٢-بار اليدو أكسيم أيوديد (2-Paralidoxime iodide 2- PAM iodide)

٢-بار اليدو أكسيم كلوريد (2-Paralidoxime chloride 2- PAM chloride)

٢-بار اليدو أكسيمسلفون (2-Paralidoxime sulfone 2- PAM sulfone)

داي أسيتيل مونوأكسيم (DiAcetyl Monoxime ·DAM)

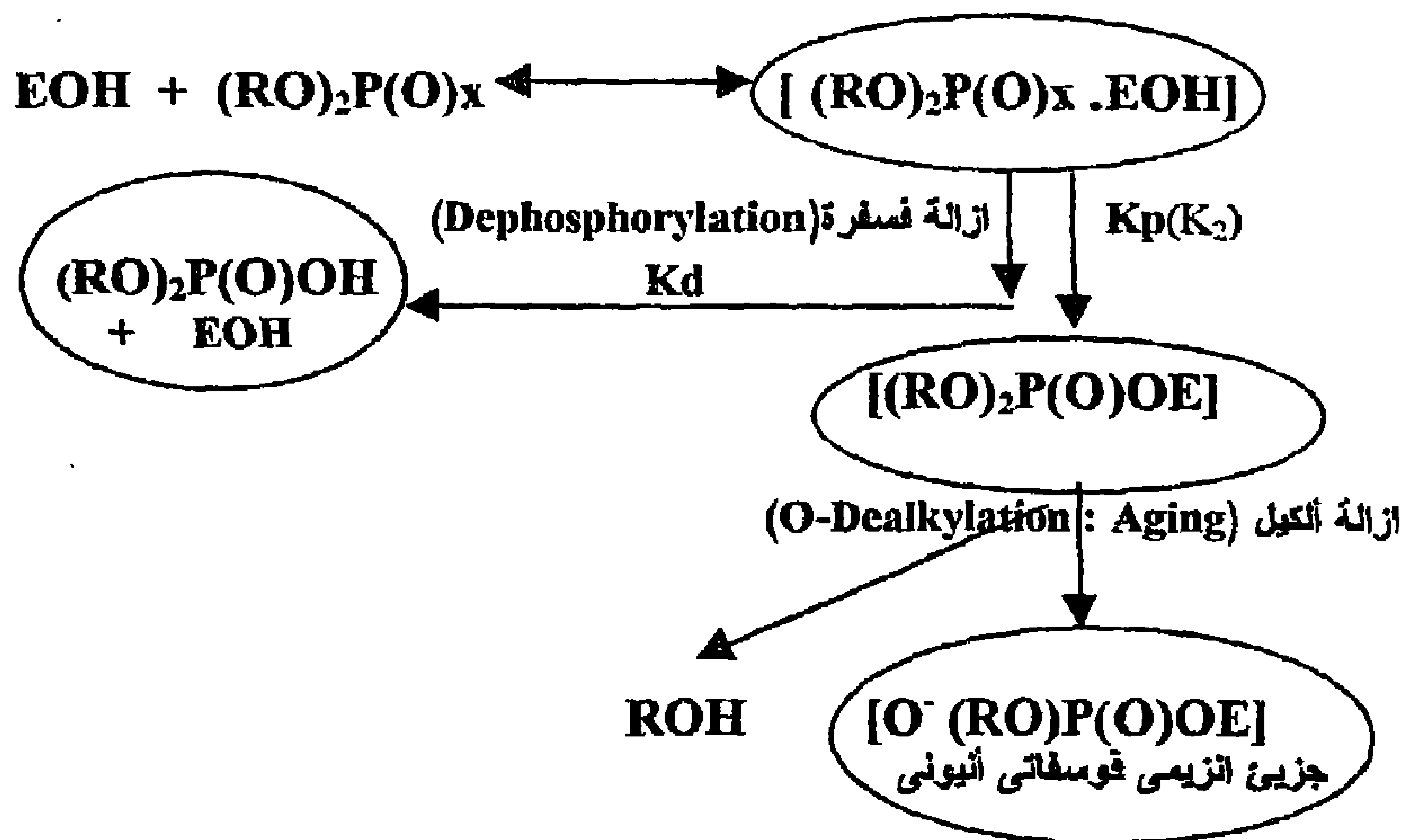
مونو نيتروز أسيتون (Mono Nitrose Acetone MINA)

ب- نوع المركب المثبط : فجزيئى مركب داى أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز (D.I.P.Ch.E.) أكثر المركبات المثبطة صعوبة فى تنشيطة .

وتتنافس هذه المنشطات أولا مع جزئيات المركب السام التى مازالت حرة ولم ترتبط بسطح الإنزيم فتمنع بذلك إستمرارية زيادة نســبة جزيئاتــه مــن الإرتباط ثم تتنافس بعد ذلك باقى جزيئاته على الإرتباط بجزيئات السم العالقـة والمثبتة على سطح الأنزيم محاولة تحرير وتخليص جزيئى الإنزيم منها عــن طريق قوة النيوكليوفيليه لها بذرة الأكسيجين المتصلة بالنيتروجين و بالتـــالى يحتوى جزيئى السم وتغير حوالى ٨٠% من النشاط الإنزيمى المثبط فى أقـــل من دقيقه . ويلاحظ أن زيادة تركيزها عن ١٠ $^{-5}$ مول يؤدى الزائد عــــن ذلك إلى تثبيط الإنزيم ومن هنا وجب الحذر عند علاج حالات التسمم بها .

وعدم شفاء الإنزيم حتى بعد استخدام المنشطات لحـــدوث فشـــل (Aging) لحدوث تطوير تحويلى للإنزيم المثبط وتكوين شكل لا يمكن تنشيطة وهو مـــا يرجع لحدوث الفسفرة لحلقة الإيمدازول القاعدية بالحمض الأمينى هســـتدين بسطح الإنزيم ثم يهاجر باقى شق جزيئى السم لمجموعة هيدروكسيل حمض

السرين بالمركز الإستراتي بالإنزيم ليكون صورة ثابتة لا تتحلل ولكن حديثا يميل التفسير إلى أن مجموعة هيدروكسيل حمض السرين المفسفر بجزيئي السم تزال منه مجموعة ألكيل أو تمثل ويكون الجزيئى الفوسفاتي الأنيوني الناتج ، شكل رقم (١٣-١) غير حساس للمنشط النيوكليوفيلي أى يتحول لصورة خاملة بالنسبة لجزيئى المنشط لا تسترجع (Not recovered) .



شكل رقم (١٣-١) : مسار تكوين المشتق الفوسفاتى الأنيونى الغير حساس للمنشط

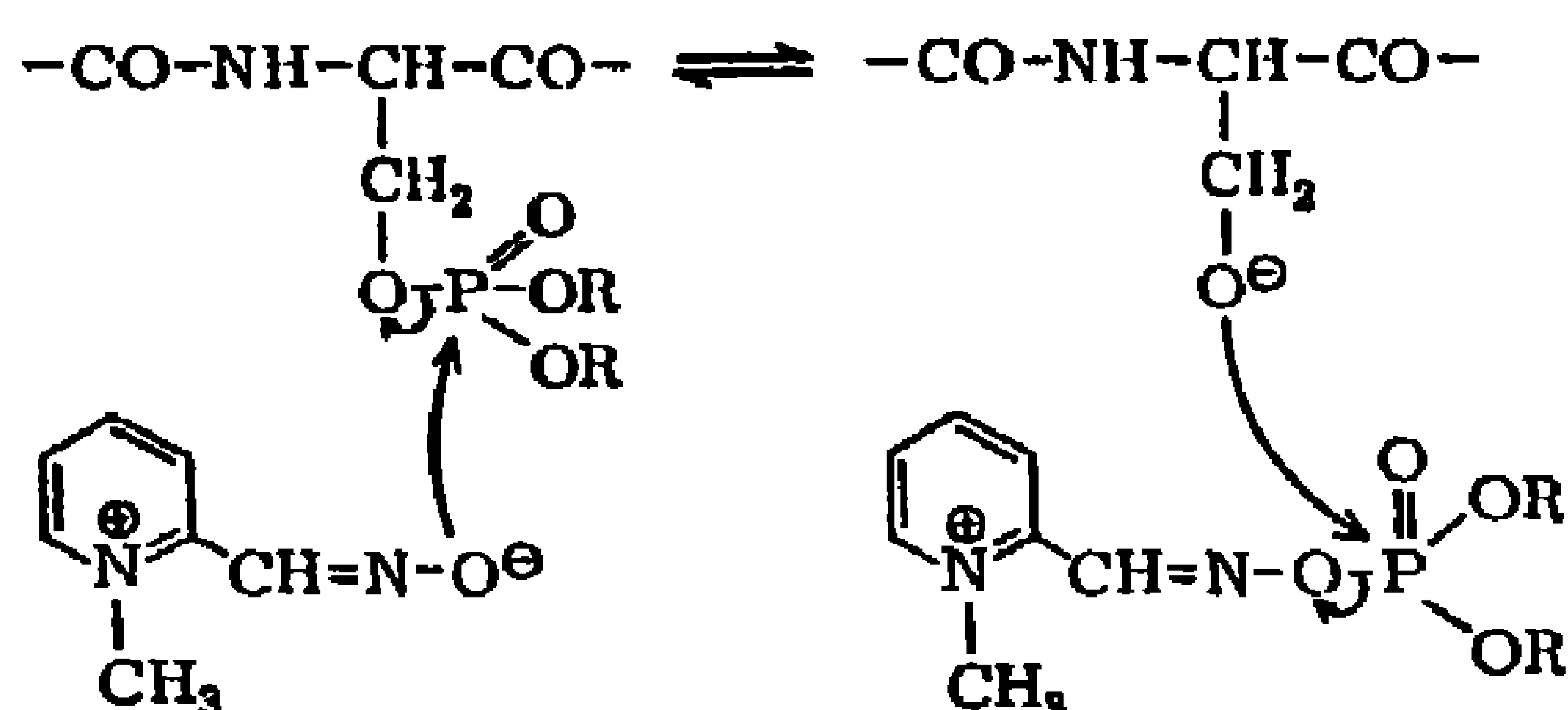
حيث يعتمد ثابت معدل إزالة الفسفرة (k_2) أى ثابت التثبيط على:

- الأنزيم
- المثبط

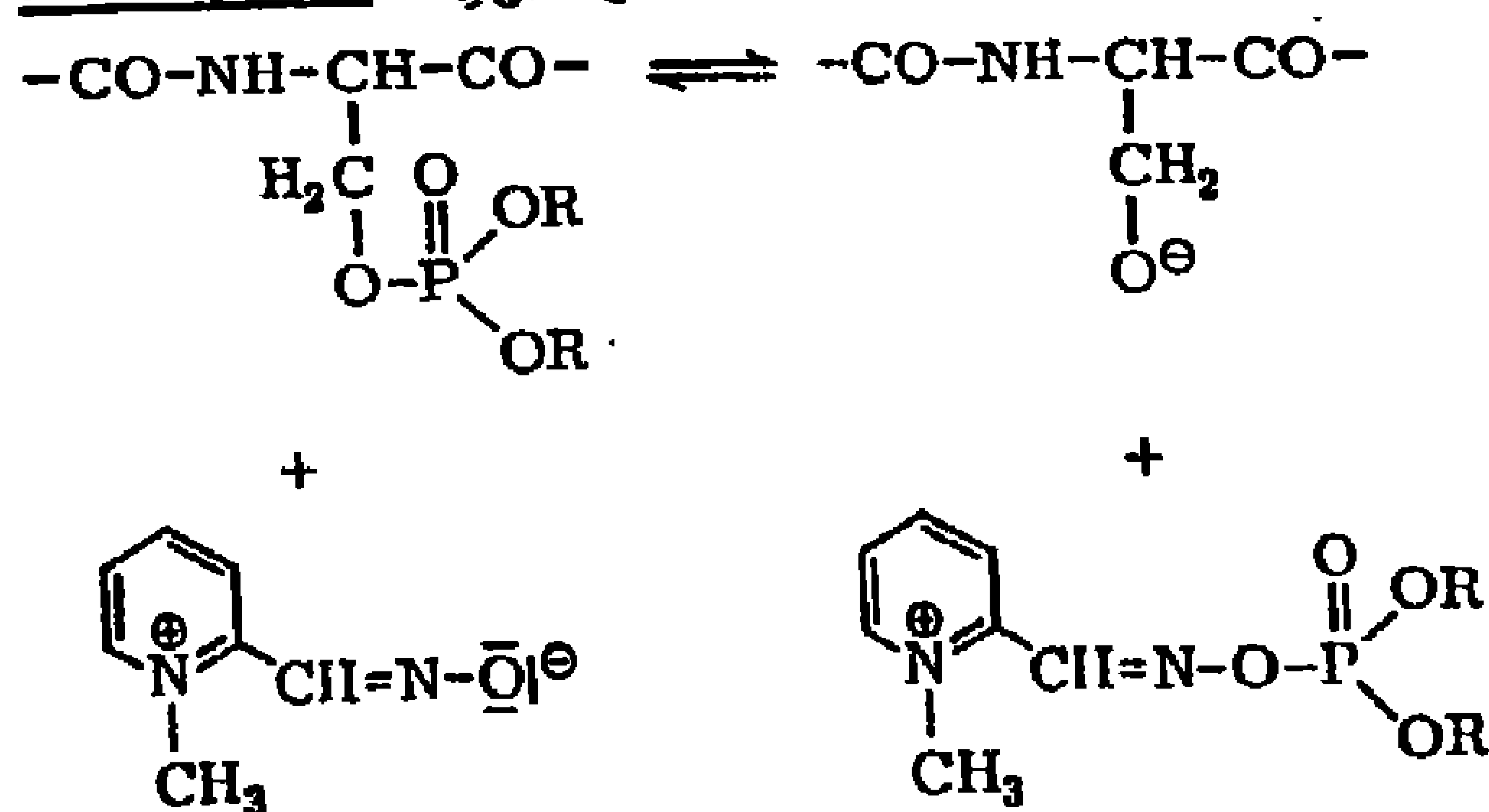
وليس على المجموعة التاركة حيث تزال قبل هذه الخطوة : أى الخطوة ذات الثابت (K_2) وعليه فان :

ثابت معدل التثبيط $(Ki) = Ka / K_2$

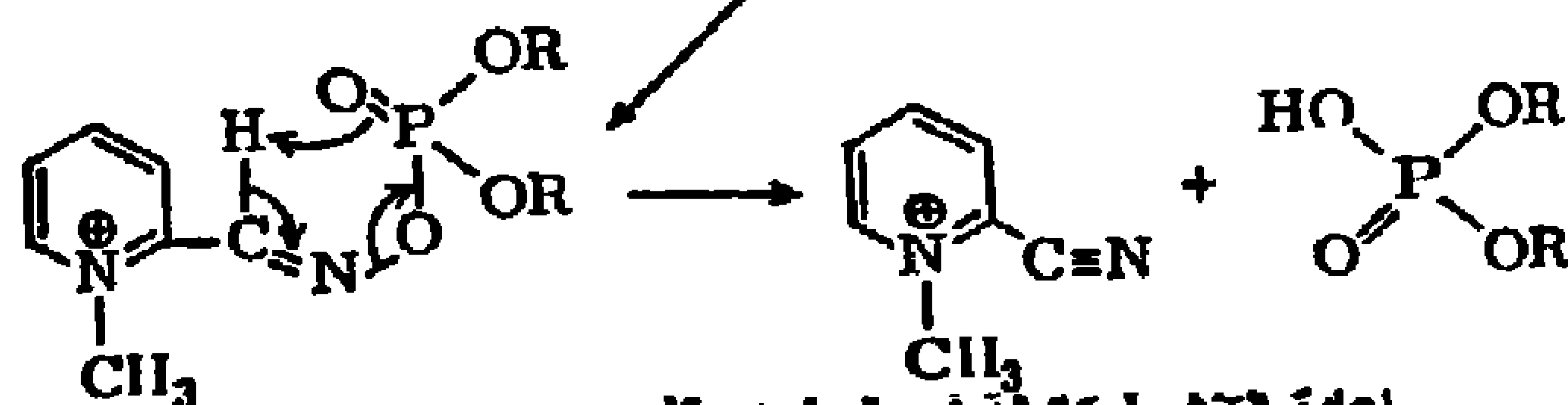
أى جهد التثبيط والمقاس بواسطته الثابت (k_3) يكون نتيجة الموائمة العاليـــه (ka) و الفسفرة (Kp) .



إعادة التنشيط والأستلة
Reactivation and re-acylation by PAM



Secondary step: الخطوة الثانوية



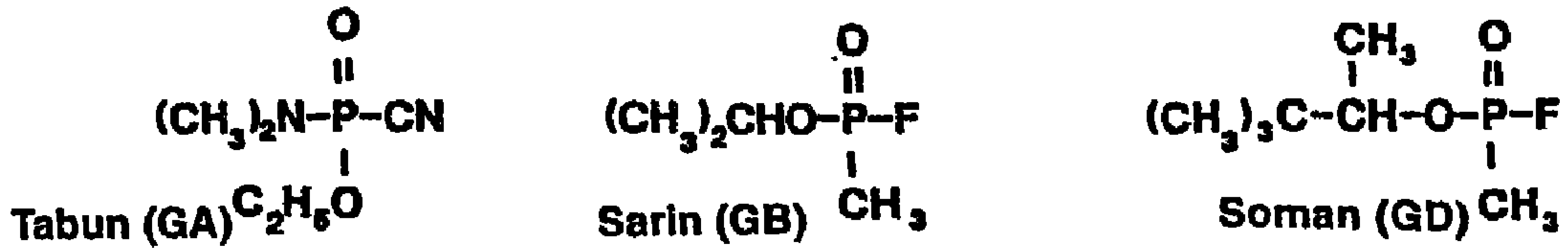
إعادة التنشيط كإزالة في الوضع بيتا
Reactivation as β-elimination

شكل رقم (١٣-٢): إعادة تنشيط الإنزيم بالهيدروكسيل أمين

وطالما أن عملية الهجوم النيوكليوفيلى للمنشطات على ذرة الفوسفور لإحتوائها وتخليص الإنزيم من المثبط يتقدم التنافر الموجود نتيجة تماثل الشحنات وعليه فمعدل الفشل بجزيئي السم الفوسفاتى يعتمد بالدرجة الأولى على :

أ- مجموعات الألكيل المعلقة بذرة الفوسفور بنواة الفوسفات

ب- نوع الإنزيم المثبط : فجزئيات السموم الفوسفاتية تعط فشل ثابت (Instant aging) لإنزيم الأسيتيل كولين فى بوفين كرات دم البقر المثبطة بغازات الأعصاب كالسارين (Pinacolyl m. phosphoryl floride : Sarine) ففترة نصف حياه فشله هى ٢,٣ دقيقه /٣٧ مْ



وبناء على ذلك أجريت محاولات تعكس السمية فى الفقاريات متضمنة قاعدتين مختلفتين هما :

أ- إبطال و معادلة (Counter act) الزيادة من الأسيتيل كولين بواسطة أى عقار أو دواء مقاوم (Antagonist) كالأتروبين لإستعادة نشاط الأنزيم .

ب- إستعادة نشاط وفاعلية الإنزيم بواسطة (2-PAM) (ولا توجد طريقه فعالة للحشرات فالضرر يكون فى العقد العصبية بالجهاز العصبى المركزى ذو الطبيعة الليبوفيليه فى حين المواد المنشطة و الأتروبين مواد أيونية وقابلة للتأين (Ionic or Ionizable) تنفذ وبدرجة ضعيفة جداً لدرجة إهمالها بالحشرات)

فحقن الأتروبين يتنافس مع الأسيتيل كولين المنفرد (الحر) على المواقع النشطة بالمستقبل (فبقائها حرة بدون تحلل إنزيمى لتثبيط الإنزيم فتؤدى لإثارة عالية ، حيث وجودها يؤدى لإعاقة وبقاء مستقبلات الأسيتيل كولين فى صورة أيونيه موصله (Ion coducting) أو فى صورة وضع مفتوح (an open configuration) فيقاوم الأتروبين الفعل المثير للأسيتيل كولين و

يعوض إنفراد مستويات أخرى من الاسيتيل كولين نتيجة تثبيـــط الانزيـــم (يلاحظ انه عند الحق بالاتروبين يكون مستقبل الاتروبين معقـــد ولا يفتـــح) شكل رقم(١٣-٣)

وهنا يجب الإشارة لوجود نوعين من مستقبلات الأسيتيل كولين :

أ- **مستقبل أسيتيل كولين نيكوتيني : يوجد بمناطق إتصـــال الأعصـــاب مـــع** العضلات الهيكيلية

ب -**مستقبل أسيتيل كولين مسكريني :** ويوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع الغدد والعضلات الناعمة حيث للاتروبين ميل عالى نحو هـــذا المســـتقبل فيسطر على الأعراض المتضمنة زيادة العاب و التدميع والبول وضيق الحدقة و ربما تأثيرات مركزيه بالجهاز التنفسى والمخ والمتضمنـــة نتـــش عضلـــى بالعضلات الهيكليه وشلل .

و الأتروبين (ذره نتيروجين رباعية قاعدية ثابت تفككها ٩,٣ و بالتالى فعند تركيز أس أيون هيدروجين نجد أن نصف عدد جزيئاته متأينه ، أما عنـد أس أيون هيدروجين يساوى ٧ نجد أن ٩٨,٨ % أى يكون معظمه متـــأين عند أس تركيز أيون هيدروجين فسيولوجي حيث تنفذ الصورة المتأينه ببطيء شديد للمخ ومخزون الصورة المتأينه بالدم تغير الأتزان وتعطى صورة غـير متأينة أكثر وفى نهاية الأتزانات سيتساوى تركيزه بالدم مع تركـــيزه بـــالمخ وهو ما يجعل الأتروبين فعال ضد المستقبلات المسكرنية بالجهاز العصبـــى المركزى و الطرفى .

ولأن تأثير (2-PAM) على جزيئات الإنزيم المثبط وليس على المســتقبلات فإنه لا يمكنه التمييز بين الشبك العصبية المسكرنية و النيكوتينية فهو مركـب أيونى بعكس الأتروبين وليس له تأثير على الشبك أى أنه لكـــون الأتروبيـــن يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية المركزية و الطرفية ولأن (2-PAM) يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية و النيكوتينه فان استخدامهما معـــا لعلاج التسمم يكون أفضل عما لو أستخدم أيهما بمفرده أى أن العلاج يستخدم: ترياق (Antidotes) كولوني (Chlinolytic) :لســـد المســـتقبلات الكولونيـــة فـــى

الطرف البعد شبكي فتخلق حاجز لفعل السم عليها فتمنـــع تراكـم الأســيتيل كولين المنفرد تحت تأثير فعل هذه السموم .

الباب الرابع عشر

تمثيل السموم الفوسفورية العضوية

تمثيل السموم و الملوثات الفوسفورية العضوية
(Metabolism Of Organophosphorus Poisons & Pollutants)

يوجد فرق كبير بين الجهاز العصبى المركزى: Central Nervous System) (CNS والأنسجة المحيطـــة(Peripheral tissues) فـــى آليـــات هـــدم الســـموم (Detoxification) فهى غاية فى الصعوبة بالمخ حيث الحاجز الدموى المخـــى (Blood Brain Barrier : BBB) والآليات الأكثر وقاية وحماية .

ومهما كان التخليق والإنهيار للعديد من الجزيئـــات الداخليـــة المنشـــأ (Endogenous) يعتمد على أنظمة إنزيمية خاصة فمن المحتمل أن تكون هـــذه الأنظمة أيضا تستخدم بعض جزيئات هذه السموم كمواد تفاعل كاذبة Psudo (subsrates فعلى سبيل المثال مركـــب : ٢و٤و٥-تـــراى هيدروكســـيفينيل آلانين تزال منه مجموعة الكربوكسيل بنفس الإنزيم الـــذى يزيـــل مجموعـــة الكربوكسيل من مركب : ٤،٣ -داى هيدروكسيى فينيل آلانين والناتج عنـــها الموصل العصبى (Neuro transmitter) وهو الدوبامين (Dopamine) ثـــم يمثـــل المركب المتكون الى ٦-هيدروكسي دوبامين وهو سم خلوى عصبى (Neuro cytotoxine) .

وآليه إنتقال الأحماض الأمينية سوف تنقل أيضـــا المركـــب ٢و٤و٥-تراى هيدروكسي فينيل آلانين الى المخ وهـــو يوضـــح التمـــاثل الـــتركيبى المماكنى بين المواد الدخلية فى التفـــاعل والمفترضـــه (Putative) للســـموم بالجهاز العصبى المركزى .

فكلا من السائل الدورانى الدم وسائل النخاع الشـــوكى ربمـــا يطـــرح بعض السموم وهو ما سيوضح فيما بعد . كمـــا أن الســـيتوكروم ب - ٤٥٠ بالمخ يلعب دورة و الذى يخدم فى عمليات الأكسده و التـــى تلعـــب بالتـــالى دورها فى عمليات التخليق بالأدرينالات أو فى إزالـــه الســـمية كمـــا بـــالكبد (Toxicity elimination) ولكن تعد آليـــه نشـــاطة كاآليـــه وقائيـــه (Protective mechanism) محدودة .

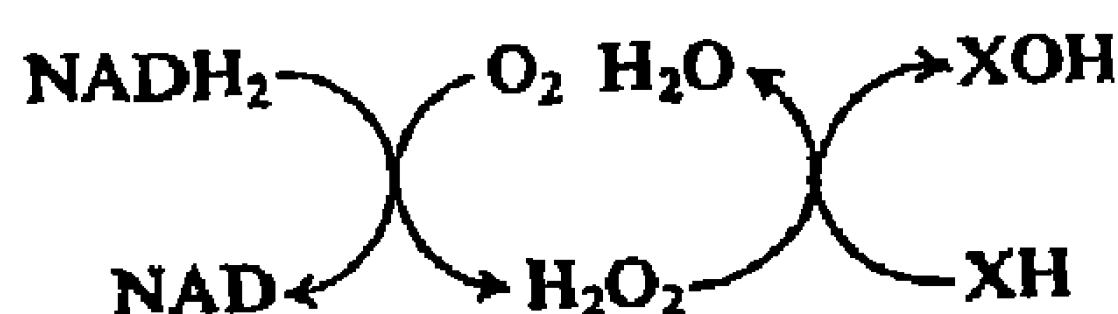
سبق وتعرضنا للتفاعلات الأولية والثانوية (تفاعلات التمثيل) لـــهدم جزيئات السموم المختلفة بالجسم وإشتقاقها لصورة يسهل إخراجها أو

لصورة يسهل إرتباطها بمكون حيوى داخلى المنشا مـــن مكونـــات الجســم وتطرح خارج بأحدى مسارات الإفراز أو الإخـــراج (البــول و الـــبراز و العرق و الغدة الدهنية) فى مؤلف : الملوثات البيئية والســـموم الديناميكيـــة وإستجابة الجهاز الهضمى لها ، وسنتعرض هنا الى تفاعلات هامــــة كـــبرى تؤدى لتمثيل جزيئى المركب السام تمثيلا هدميا (Degradative) أو تنشـــيطيا (Activative) تبعا لتقسيم العالم أوبرين (O,Brien) من حيث التمثيل وعلاقتـــه بالتأثيرات السامة .

١. **تمثيل تنشيطى (Activative metabolism) :**

و هنا يتم تمثيل جزيئات السموم إلى ممثلات (Metabolites) لها فـــاعلية بيولوجية : سمية (Biological activity :toxicity) منخفضة أو فقيرة مـــن حيـــث قوة مناهضتها لإنزيم الكولين استيريز وتحويلها لمناهضـــات قويـــه للأنزيـــم وبوصف مطلق يتم تحويل المثبط ذو التأثير المتأخر (Latent effect) الى مثبط مباشر وقوى ، وتحدث مثـــل هـــذه التفـــاعلات بالفقاريـــات واللافقاريـــات كالحشرات والنبات.

فلقد لوحظ ان الكلوربكرين وبتركيز ١٠ $^{-٣}$ مولر كذلـــك اليودوخـــلات المثبط للإنزيمات المحتوية على مجـــاميع ســـلفهيدريل ، بينمـــا المركبـــات المحتوية على السيانيد أو الآزيد تثبط الإنزيمات المعدنيـــة (Metalo enzymes) كذلك تعد مثبطات الكربوهيدرات التمثليه مثل المالونات والفلور أسيتات غـــير فعاله فى التثبيط فالتفاعل التأكسدى التثبيطـــــى يحتـــاج لأكســـيجين غـــازى ونيوكلوتيد مختزل ويمكن يتواجد البارادوكس (Paradox) وذلـــك بـــأفتراض آليه أكسدة فوقية (Peroxidative mechanism) حيث ينفرد بوسط التفـــاعل فـــوق أكسيد الهيدروجين عند إضافـــة المرافـــق الإنزيمـــى نيكوتيـــن أدنيـــن داى نيوكليوتيد المختزل ($NADH_2$) لمستحضر تجهيزة الكبد الميكروسوميه .



١-١- إزالة الكبريت (Desulforation) :

وتحدث عمليه إزالة الكبريت بجزيئى السم الفوسفوثيونى (Phospho thionic) وبملابسة نظام الميكروسومات الكبديه و التى تحتاج الى المرافق الانزيمى نيكوتين أدنين داى نيوكليوتيد فوسفات المختزل ($NADPH_2$) بوسط التفاعل علاوة على أيونات الماغنسيوم والنيكوتيناميد لوقف تفاعل التحليل المائى (كذلك تقوم ميكروسومات الحشرات بنفس التفاعل) إلى مركب الفوسفوثيول (Phosphothiolic) الأكثر سمية ويؤدى تحول الباراثيون والمثيل باراثيون والمالاثيون والديميتون من الصورة : ثيونو الى الصورة ثيولو لزياده جهد مناهضة الأنزيم فى حدود ١٠٠٠٠ مره.

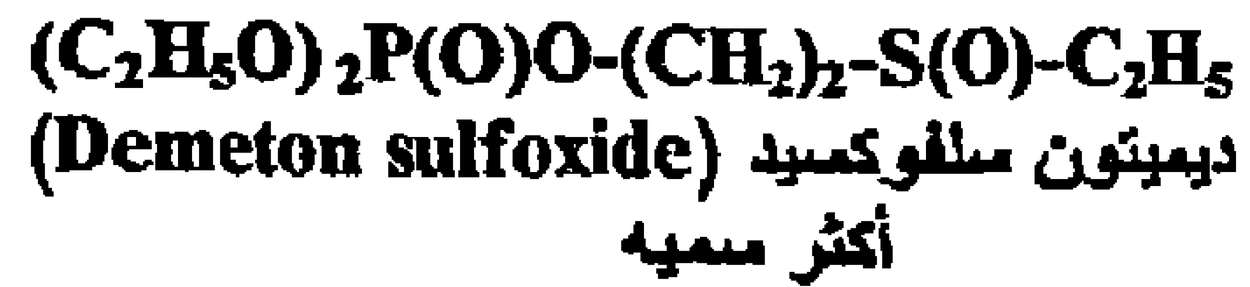


ثيوديميتون (Demeton) : سام



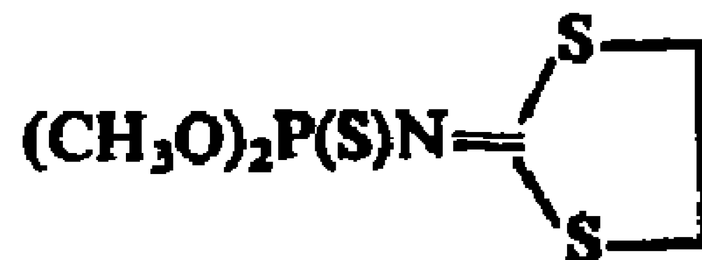
ثيو ديميتون سلفوكسيد : سام

إزالة الكبريت (Desulforation)



ديميتون سلفوكسيد (Demeton sulfoxide)
أكثر سميه

حيث تبلغ سمية المركب الناتج (ديميتون سلفوكسيد) ٦ أمثال سمية المركب الأصلى وهذا ما يحدث مع معظم أفراد السموم الفوسفورية العضوية عند تحولها من الصوة ثيونو (Thiono) الأقل سمية والأكثر ثباتا كيميائيا إلى الصورة ثيولو الأكثر سمية ومناهضة لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز والأقل ثباتا لسهولة منالها بالتحليل المائى هذا بإستثناء مركب واحد فقط تنخفض مناهضه للإنزيم عند تحولة من الثيونو الى الثيولو وهو داى ميثوكسى فوسفينو ثيويل إيمينو داى ثيولين :

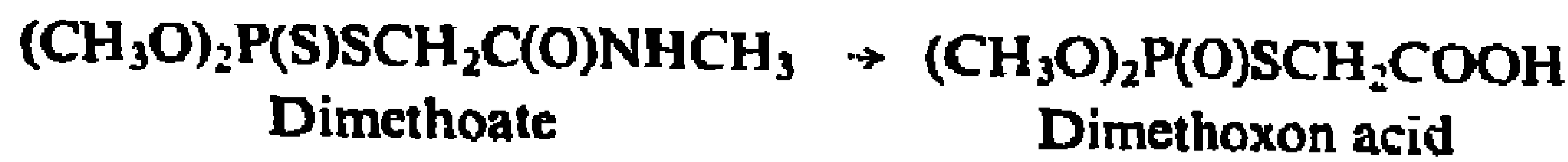


2-(Dimethoxyphosphinothioylimino)-1,3-dithiolane

داى ميثوكسى فوسفينو ثيويل إيمينو داى ثيولين

ويلاحظ أيضا فى نفس الوقت أن تحول المركب من الصورة ثيولـــو الى الصورة ثيونو تزداد السمية وأيضا تزداد القطبية و التى تعد صفه قيمـــة بالنسبه للكائن المتعرض لها فزيادة القطبية تعنى ســـهوله وســرعة إخـراج متبقيات المركب من الجسم (Elimination) .

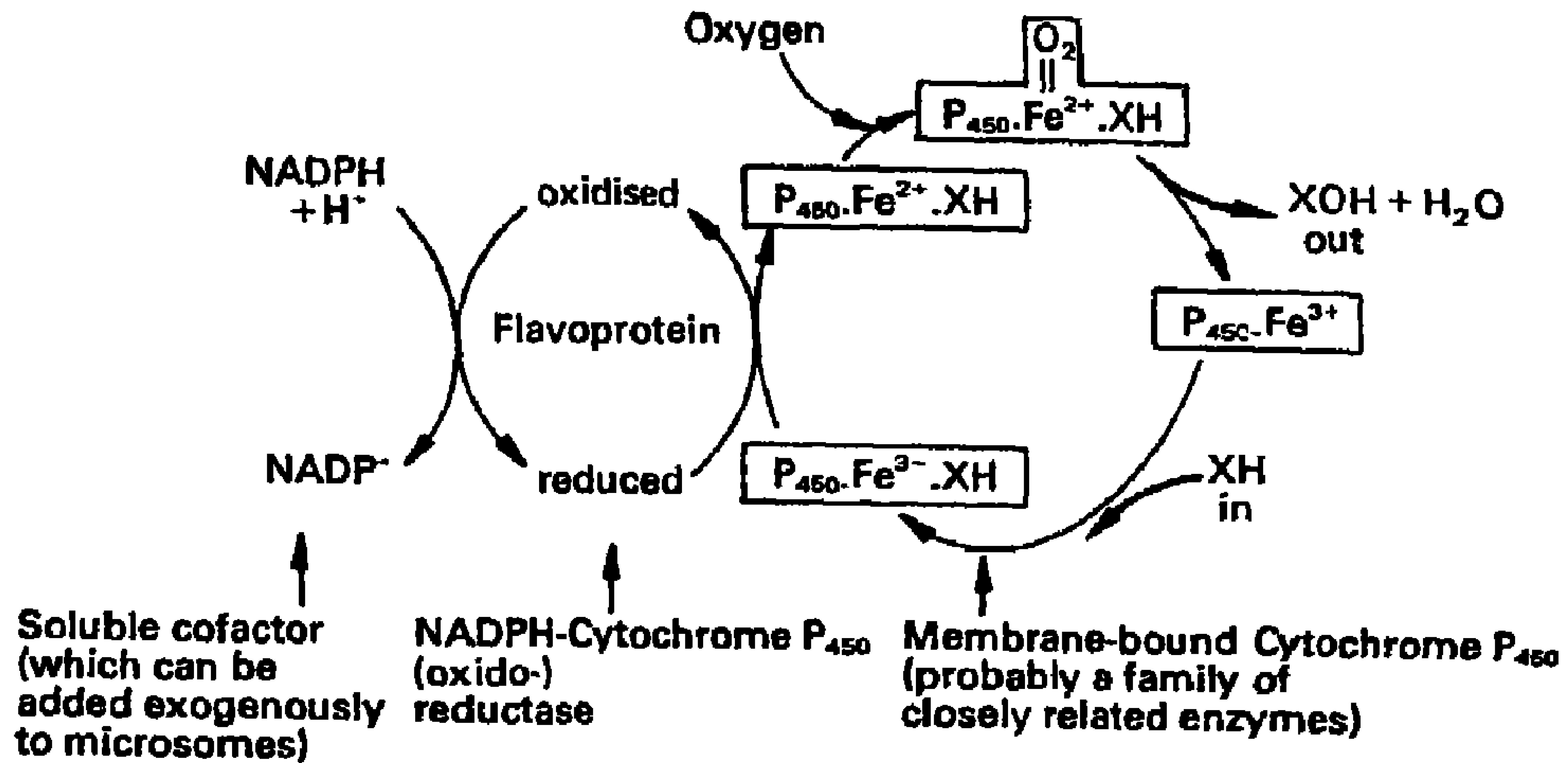
كذلك فقد ثبت تحول مركب داى ميثويت (Dimethoate) مـــن خـــلال عملية إزالة الكبريت علاوة على حدوث أكسدة فـــى السلســلة الجانبيــة لــة وتحولة لحمض داى ميثو أكسون :



$$(CH_3O)_2P(S)SCH_2C(O)NHCH_3 \rightarrow (CH_3O)_2P(O)SCH_2COOH$$

Dimethoate — Dimethoxon acid

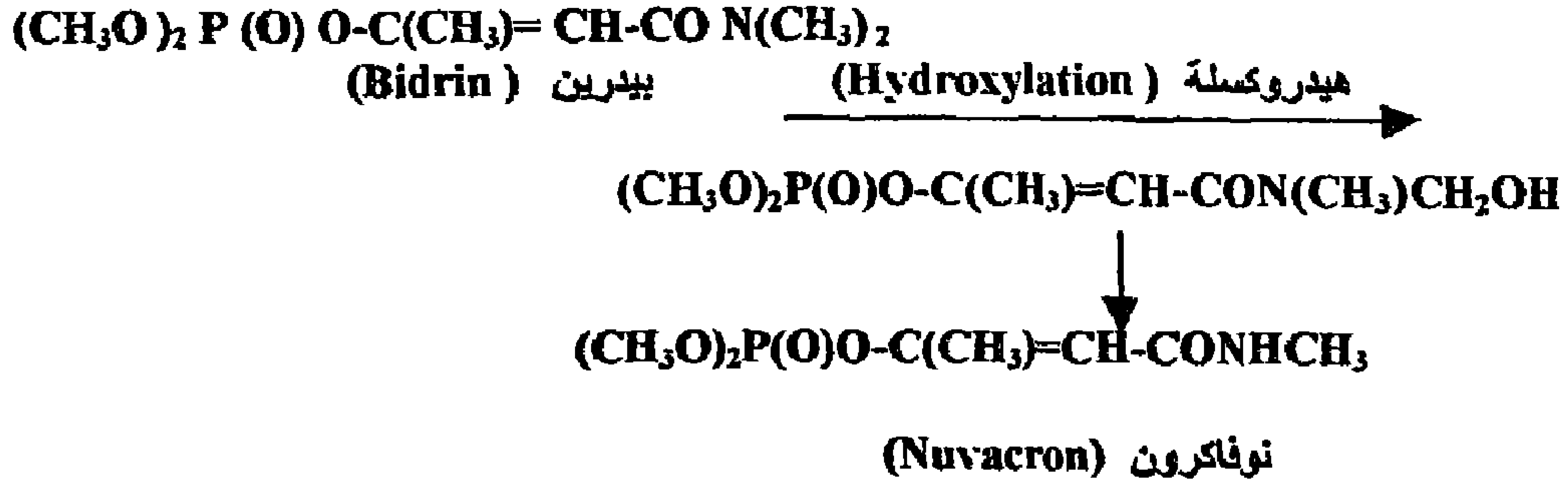
و الشكل التالي رقم (١٤-١) يوضح آلية الأكسدة الميكروســـومالية للمـــواد الغريبة :



شكل رقم (١٤-١): آلية الأكسدة الميكروسومالية للمواد الغريبة

١-٢- الهيدروكسلة (Hydroxylation):

حيث تحدث عملية الهيدروكسلة لإحدى مجاميع الميثيل خاصة مع مجموعة السموم التابعة لمجموعة الفوسفو أميدان فتزال مجموعة أو مجموعتي المثيل المعلقة على ذرة النتروجين تتدريجيا بتحويلها لمجموعة كحولية أولا ثم تزال كلية كما يحدث مع مركب البدرين (Bidrin) و مركب الداى ميثويت .

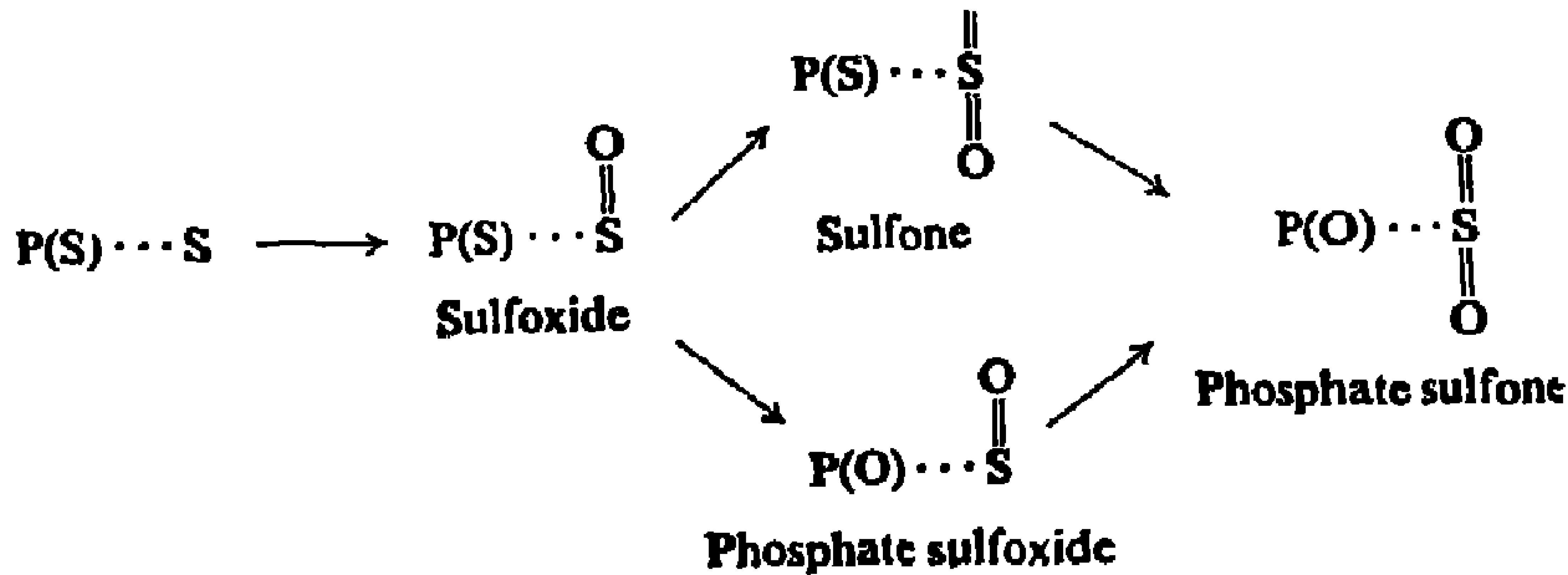


١-٣-أكسدة الثيو إثير : (Thioester Oxidation)

تؤدى أكسدة كبريت السلسة الجانبية (Side chain) بجزيئات السموم و الملوثات البيئية وتحولها للمشتق التأكسدى الأول سلفوكسيد (Sulfoxide) إلي إعطاء مشتقات أكثر سمية وأقل ثبات من المركب الأصلى .

وبزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتحول للمشتق التأكسدى الثانى سلفون (Sulfone) الأكثر سمية :الأكثر فاعلية بيولوجية أى أكثر مناهضة للأنزيم والأقل ثبات عما سبق حيث تؤدي زيادة درجة الأكسدة إلي زيادة درجة قطبية هذه الجزيئات وسهولة منالها بعمليات التحلل المائى .

والعملية السابقة تحدث مع مركبات الثميت (Thimet) والداى سيستون (Disystone) والسيستوكس (Systox) والثيوميتون (Thiometon) والنيماكير (Nemacur) والتيراكير (Terracur) :



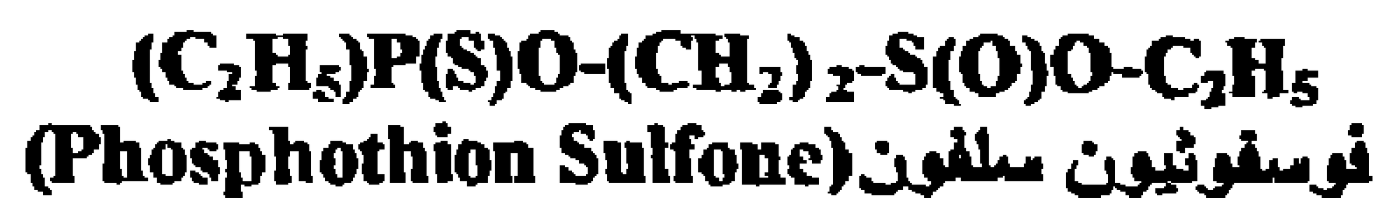


(Oxidation)



(Phosphothion Sulfoxide)فوسفوثيون سلفوكسيد

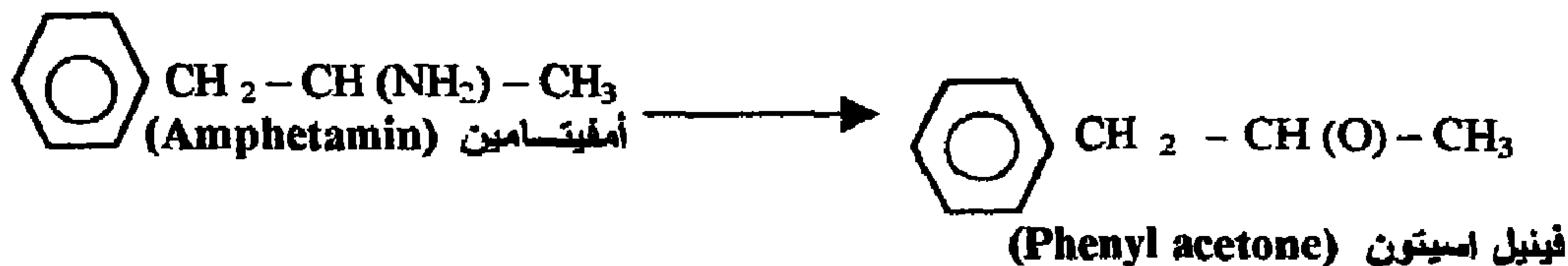






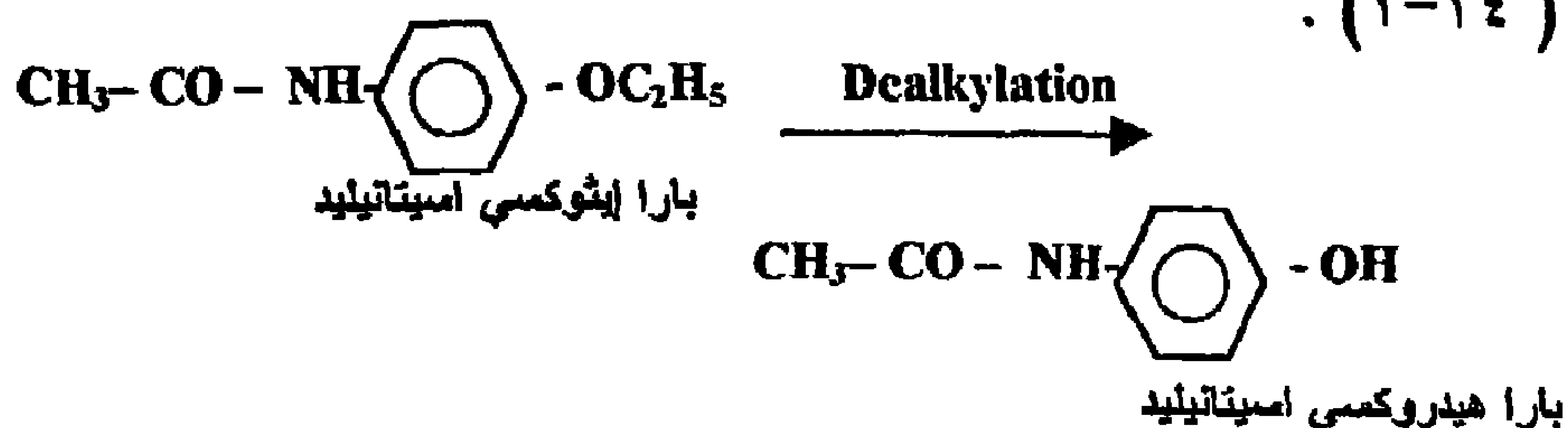
١-٤-إزالة الأمين (Deamination) :

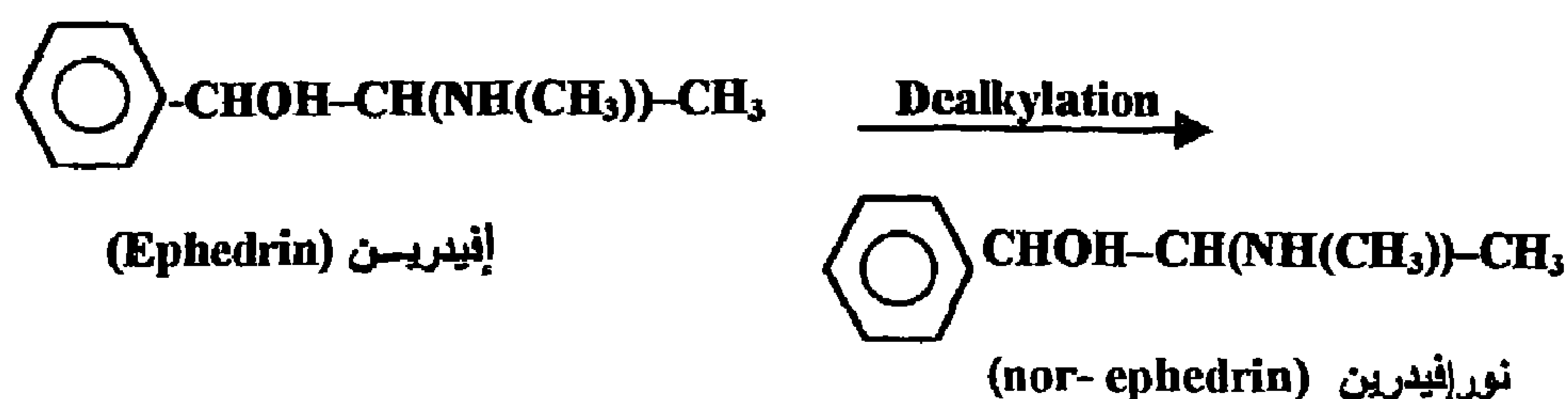
حيث تقوم ميكروسومات الكبد بملامسة عملية إزالة مجموعة الأمين من جزيئات المركبات الكيماوية و الملوثات والسموم البيئية والعقاقير الطبية :



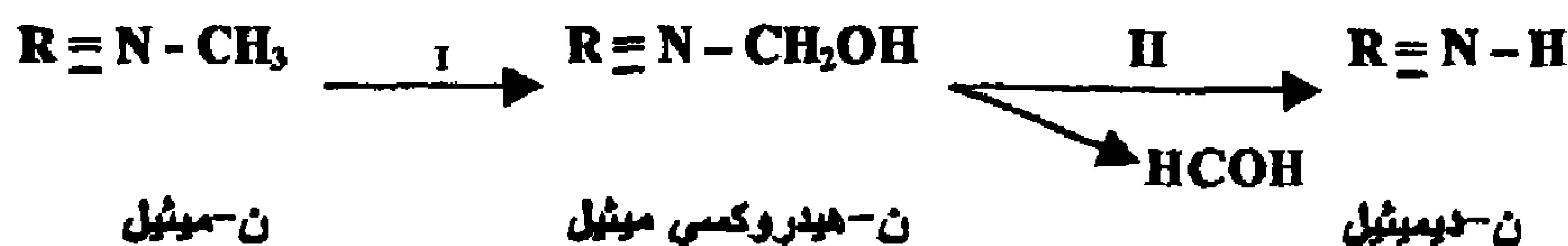
١-٥-إزالة الألكيل المعلق على ذرة الأكسجين أو النيتروجين : (N – & O_2 Dealkylation)

حيث تقوم ميكروسومات الكبد بملامسة عمليـــات إزالـــة لمجموعـــة الألكيل المعلقة على ذرة الأكسجين أو النيتروجين ولهذه العمليـــات تأثيرهـــا على الفاعلية البيولوجية وهو ما يتضح من المعادلات التالية وجـــدول رقـــم (١٤-١) .



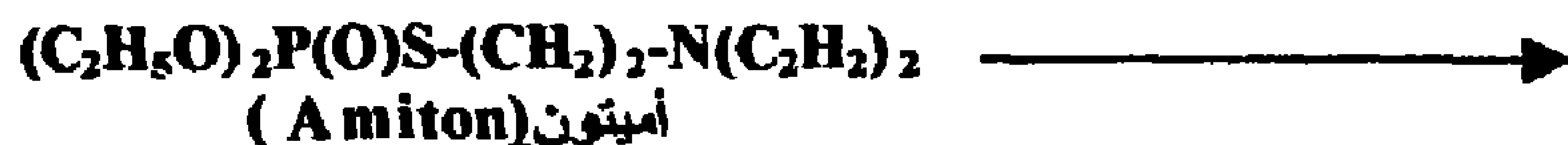


وإزالة ألكيل من على ذرة النتروجين هى إحـــدى التفـــاعلات التمثيليـــة الملامسة لميكروسومات الكبد والتى فى الغالب مؤكســـدة بواســـطة عمليـــة الهيدروكسلة لمجموعة الألكيل المتبوعة بكسر للألدهيد خاصة الفورمـــالدهيد إذا ما كانت إزالة الميثيل من علي ذرة النيتروجين وهذه الخطـــوة الاخـــيرة بطيئة و لهذا فإن أكسيجين- هيدروكسى مثيل هى تفاعل هـــام ففـــى حالـــة حدوث هذه الخطوة مع مركب الأزودريـــن (Azodrin) فخطـــوة هيدروكســـيد المثيل هامة فى التحلل المائى بانزيم الفوسفاتيز (Phosphatase) فـــى التمثيـــل بالفئران حيث يظهر فى بول الفئران المركب بدون مجموعة ن - مثيل فـــى حدود نصف كميته وحتى بضعة ساعات .









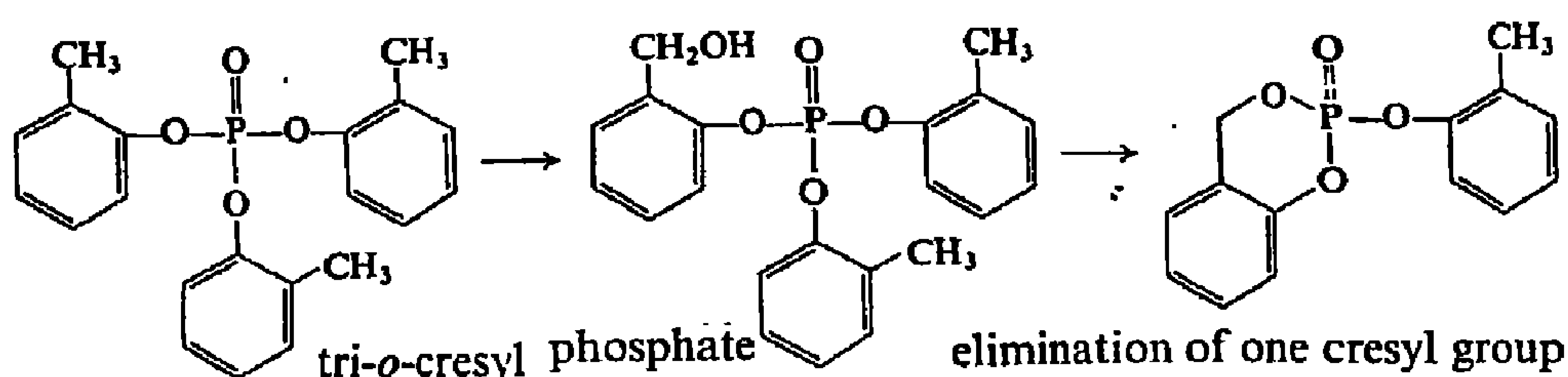


جدول رقم(١٤-١):تأثير الإستبدالات على ذرة النتروجين بمركب البدرين
(Bidrin)

PI_{50} للذباب	LD_{50} للذباب المنزلي	PI_{50} بلازما الدم	LD_{50} للفئران الصغيرة	$(CH_3O)_2P(O)\text{-}C(CH_3)\text{=}CH\text{-}CO\text{-}R$
٧,٢	٤٨	٦,٨	١٤	$N(CH_3)_2$
٧,٠	١٤	٦,٥	١٨	$N(CH_3)(CH_2OH)$
٦,٨	٦	٦,٥	٨	$NHCH_3$
٦,٩	٣٠	٥,٩	١٢	$NHCH_2OH$
٦,٥	١	٥,٦	٣	NH_2

١-٦-السيكلة: التحول للصورة الحلقية (Cy clization):

لوحظت حدوث هذه العملية بصفة خاصة فى الفئران مكاملة وليست فى التجهيزات الكبدية حيث لوحظ أن شرائح تجهيزات الكبد لا تزيد جهد مناهضة الأنزيم كمركب (TOCP) لتحوله لشكل حلقى و كذلك تحول مركب ميثيل داى أورثو توليل فوسفات (methyl – di – o – tolyl phosphate) إلي (methyl saligenin cyclic phosphate)



١-٧-أكسدة السلسلة الجانبية (Side Chain Oxidation) :

وهو ما يحدث في السلسلة الجانبية للهكسوباربيتال (Hexo barbital) حيث تتأكسد السلسلة الجانبية .

٢-التمثيل الهدمي (Degradtive metabolism):

حيث يحدث الإنهيار أو التمثيل الهدمي أساسا عن طريق عملية التحليل المائى (Hydroysis) والتى تترك مجموعة أنيونية متصلة أو لها القدرة على الأتصال (Approaching) بالفوسفور ويلاحظ أن نشاط الهدمي لهذه المجموعة فى الكبد أكبر من الكلى أكبر من الطحال أكبر من الدم .

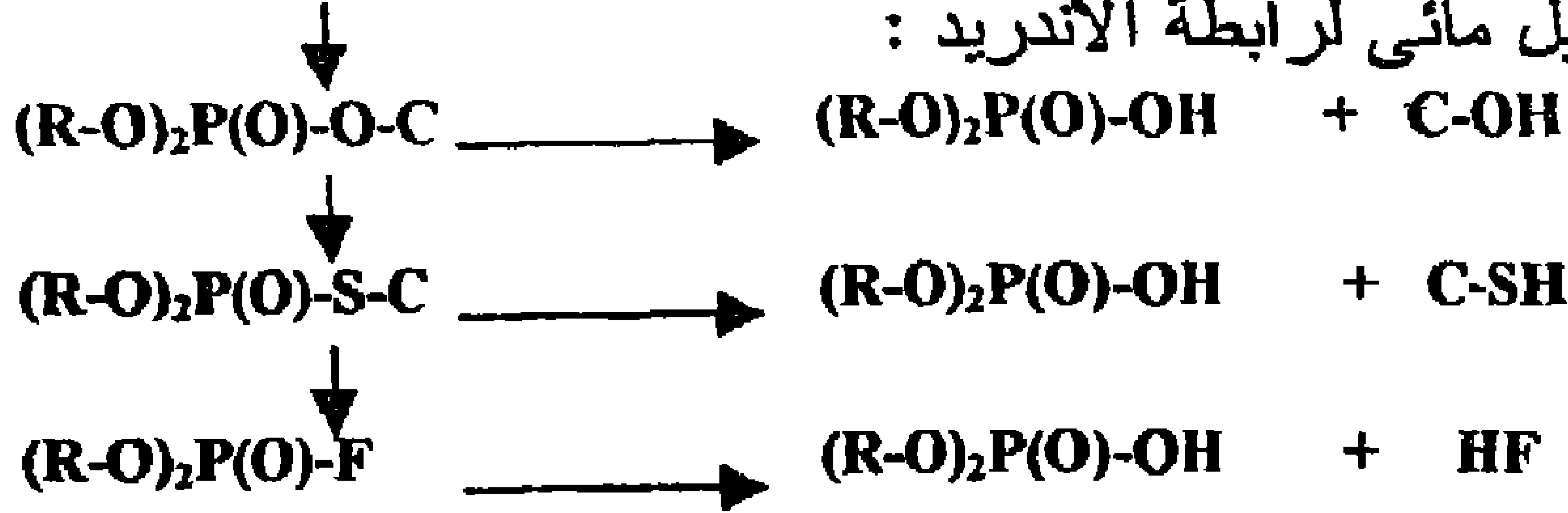
ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة (Pretreated) بمركب الفينوباربتال (Phenobarbital) للفئران العادية أدت الى خفض درجة السمية حيث تقوم مادة الفينوباربتال بتنبيه أنزيمات التمثيل الهدمى لهذه المركبات مباشرة فى نفس الوقت تسهل وتسرع خروجها من الجسم (Elimination) وهو يتضح من الجدول التالى رقم (١٤-٢) :

جدول رقم (١٤-٢) : سمية بعض المركبات الفوسفورية العضوية للفئران والفئران السابق معاملتها بالفينوباربيتال (٥٠ مللج /كج) ولمدة خمسة أيام

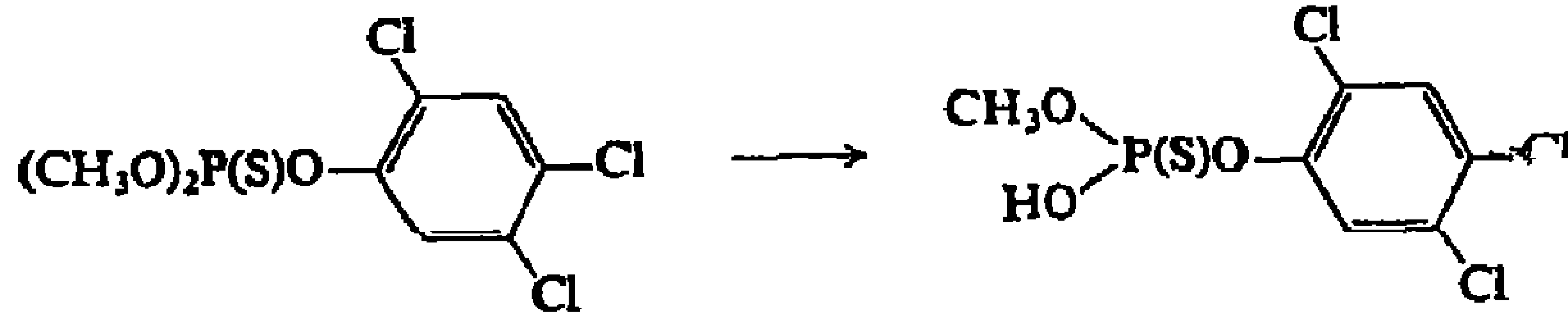
المركب	الغير معامل	الفئران المعاملة مسبقا بالفينوباريتال	نسبة الجرعة القاتلة للنصف فى الفئران المعاملة مسبقا / كونترول
بارثيون	٢,٥	٧,٣	٢.٩
ميثيل بارثيون	٧,٠	٨,٠	١,١
EPN	٧,٣	٧٥,٠	١٠,٣
سيستوكس	١,٤	٥,٨	٤,١
داى سيستون	٢,١	١٧	٨,١
جوثاثيون	٨,٧	١١,٤	١,٣
دلتاف	١٧,٢	١١٨,٤	٦,٩
فوسدرين	١,٢	٢,٤	٢,٠
إيثيون	٢٥,٩	٣٠٢,٦	١١,٧
تراى ثيون	١٠,١	٦٦,٥	٦,٦
أوميا	٢٨,٧	١٤,٥	٠,٥
كورال	٧,٥	١٣,٨	١,٨
مالا ثيون	٦١٩,٤	٩٤٩,٩	١,٥
رونيل	٢٨٢٢,٦	٣٠٣٤,٨	١,١

٢-١-انزيمات الفوسفاتيز : Phosphatase:

وهى مجموعة من الإنزيمات تحلل إستر الفوسفور بكسر رابطة الإستر بعملية تحليل مائى لرابطة الأندريد :



- أو قد تعمل على إزالة الألكيل المعلق بذرة الأكسيجين من خلال عملية تحليل مائى وتسمى بإنزيمات (Dealkylating phosphatase: Demethytase)



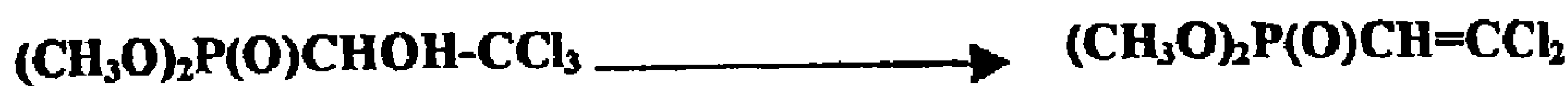
Ronnel

وتسهل عملية إزالة الميثيل من على ذرة الأكسيجين إلى طرح المركب خارج الجسم كما يحدث فى مركب الرونل عندما يتحول لديميثيل رونل يخرج مع بول الفئران ، والجدول التالى رقم (١٤-٣) يوضح النسبة المئوية للتحليل المائى بإنزيمات الفوسفاتيز بكبد الفئران ،

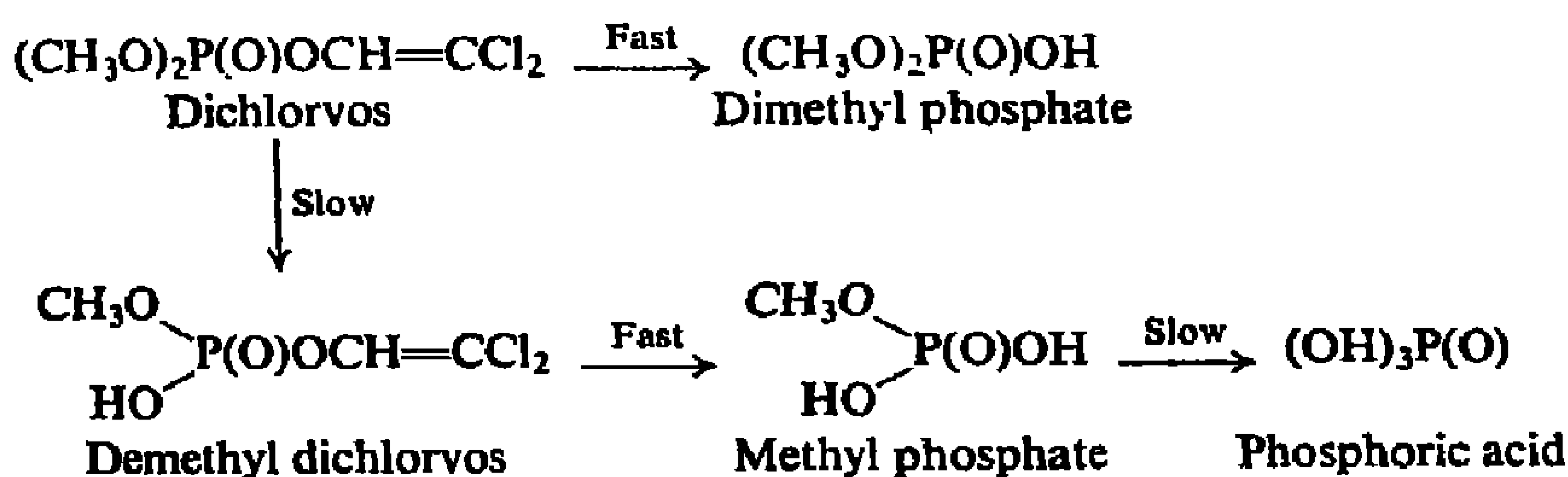
جدول رقم (١٤-٣): التحليل المائى بإنزيم الفوسفاتيز بالفئران وثاقبة سوق الأرز

المركب	كبد الفئران			ثاقبة سوق الارز		
	الميتوكو ندريا	ميكروسو مات	الطبقة الطافية	ميتوكو ندريا	ميكروسو مات	الطبقة الطافية
ميثيل باراثيون	٤٢	١٧	٨٤	٢٣	٢٢	١٧
إيثيل باراثيون	٢٠	٨	٩٠	–	–	–
سوميثيون	٤٤	٨	٨٠	٩	١٠	١٩
إيثيل سوميثيون	١١	٣	١٩	–	–	–

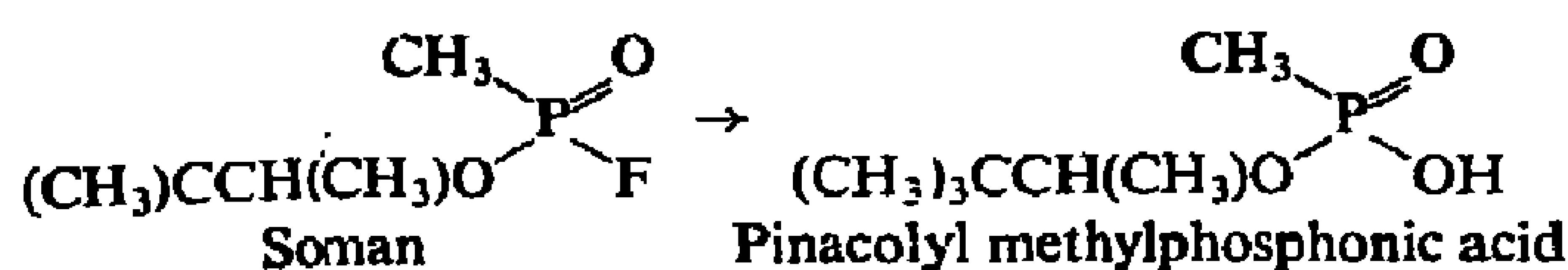
وكذلك تحدث عملية إزالة لمجموعة الميثيل بإنزيمات ديميثيل فوسفاتيز لمركب الترای كلورفون كما بالمعادلة التالية ويتحول لمركب دای كلورفوس بعد حدوث عملية إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزيئى(Rearrangement) في حين يتحلل في وسط مائى الى داى ميثيل فوسفوريك



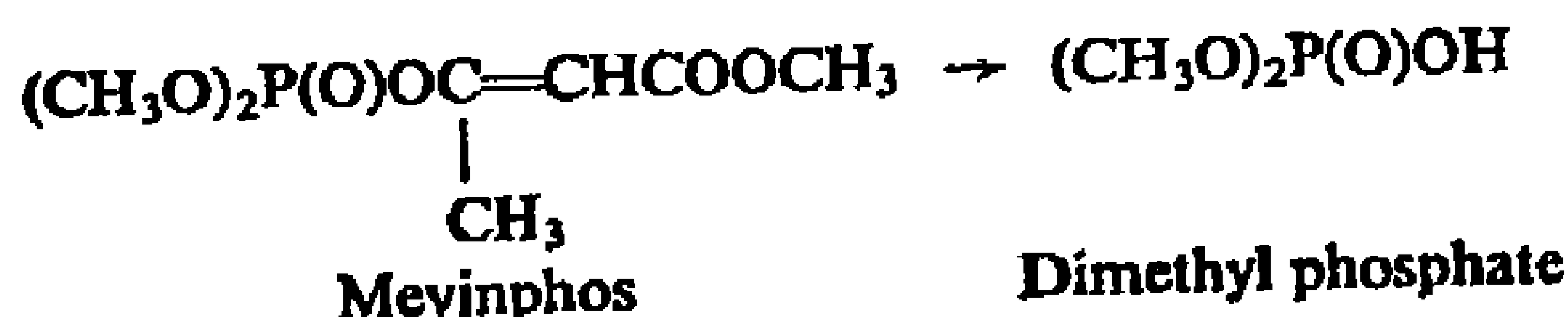
ترايكلوروفون:دبتركس (Trichlorfon)   دايكلورفوس :د د ف ب :فابونا (Dichlorvos)



كذلك يتحول غاز الأعصاب سومان (Soman) بأنسجة الفئران بإنزيم الفلورو فوسفاتيز للمشتق التالى :



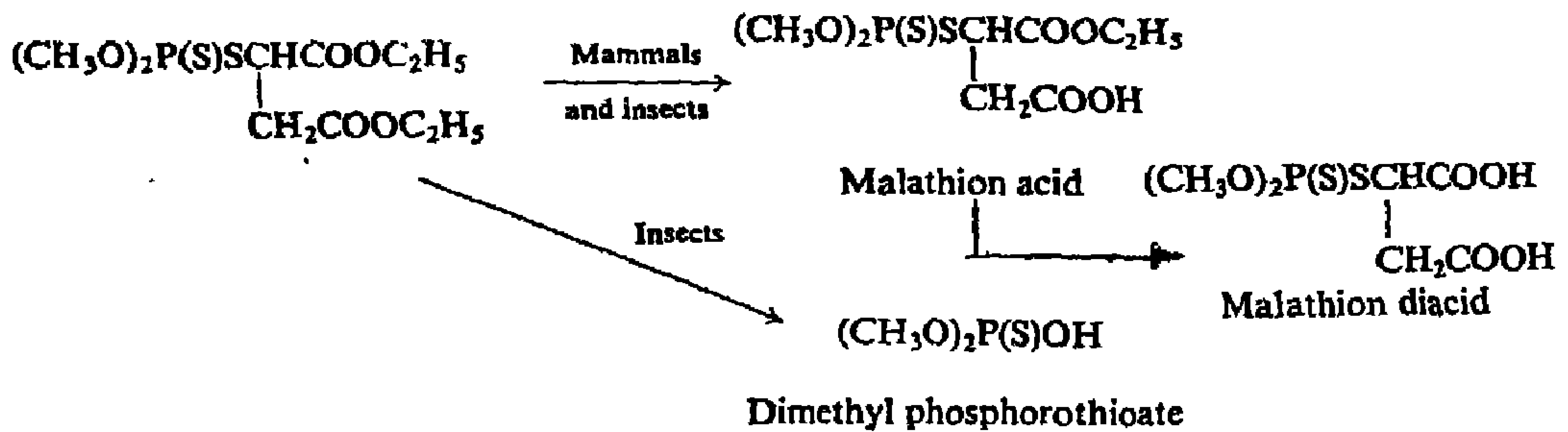
كذلك لوحظ تحول مركب الميفينوس (mevinphos) إلى المشتق داى ميثيل فوسفات :



٢-٢-إنزيم الكربوكسيليز (Carboxylase) :

تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بهدم (Degradation) جزيئات السموم و الملوثات البيئية المحتوية على مجموعة كربوكسى إستر (Carborxy ester) حيث يكون هو مسار هدمها الرئيسى و الاساسى .

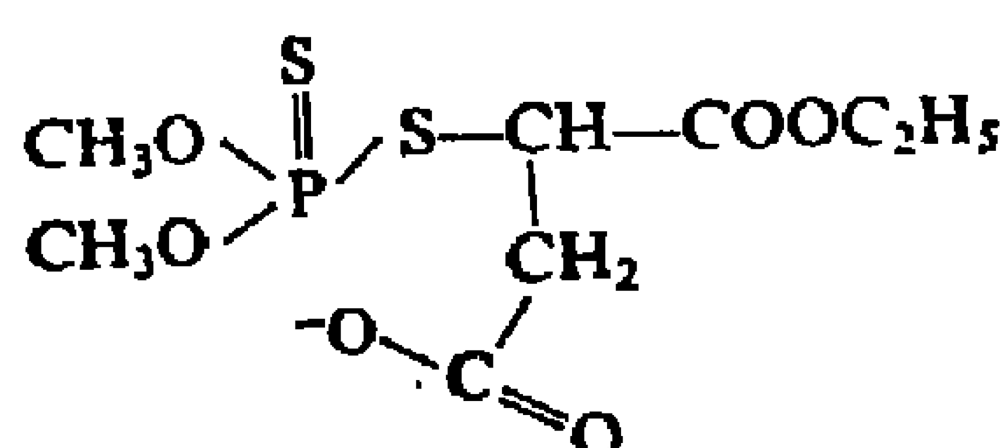
ويلعب هذا الإنزيم دور أساسى حيث يهدم حوالى ٣٧% من المالايثون فى الفئران (الثدييات) وكذلك الحشرات وهنا يتقاسم معه الأهمية إنزيم الفوسفاتيز ، فبعد ٣٠ دقيقة يهدم ٥٧% منه بالصرصار الأمريكى ، ٤٦ % فى الصرصار الألمانى ، ٣٦% فى الذباب المنزلى ولقد وجد فى بول الثدييات ٦٣% من الملاثيون في صورة مالاثيون مونو أسد (malathion mono acid) و ١٧% ملاثيون داى أسد (malathion di acid) فى بول البقر بينما كان ١٢% و ٤٨ % على الترتيب فى الفئران بينما كان ٤٠ % ،٢١% فى الكلاب على الترتيب .



وتتضح فاعلية هذا الإنزيم كثيرا فى أنسجة الكبد و الكلى والطحال والسيرم والرئتين والأمعاء الدقيقة والعضلات ومخ الثدييات ، وهناك تفاوت فى قوة الفاعلية ولكنها لا تزداد عن عشرة أمثال (فالفاعلية بسيرم الفئران = ١٠ أمثال الكلاب) ، وكذلك يختلف معدل تحول المالاثيون إلي مالاكسون

بمخ الفئران الصغيرة ولكنه لا يحلل المالاكسون كذلك فمعى الحشرات نشطة فى تحليل ولكن ليس المالاكسون . كما يلاحظ أن فاعلية الأنسجة الكبدية بالفئران الصغيرة من حيث تحليلها لمركب المالاثيون كانت أكثر من الكلى و التي بدورها كانت أعلي من الرئة و الأخيرة أعلي من المخ والتي بدورها أعي من الدم .

وتنتهى فاعلية المالاثيون بمجرد تكوين الملاثيون مونو أسد (بمجرد كسر رابطة الكربوكسيل بالكربوكسيليز فيكون الأنيون الحلقى ذو الفاعلية البيولوجية المنخفضة (فقير فى مناهضة الانزيم)



Malathion β-monoacid

والجدول الثانى رقم (١٤-٤) يوضح أيضا الفعل المضاد لتأثير معاملة مسبقة على مستوى النشاط الإنزيمى للكاربوكسيليز الكبدى .

جدول رقم (١٤-٤) : تثبيط إنزيم الكربوكسيل استيريز الكبدى وجهد تثبيط إنزيم الكولين استيريز بواسطة مركب المالاثيون للفئران السابق معاملتها بمركب TOCP (عند ١٦-١٨ ساعة)

جرعة المعاملة المسبقة بمركب TOCP(مللج/كج)	جرعة الملاثيون لتثبيط ٥٠% من نشاط الكولين استيرتز (مللج/كج)	درجة تثبيط جهد إنزيم الكولين استيرتز	% تثبيط إنزيم الكربولسيلز	
			Triacetin	مالاثيون
كونترول	١٢٥٠	–	–	–
جرعة ٥ مللج/كج	٦٦٠	١,٩	٢١	٢٢
جرعة ١٠ مللج/كج	٢٣٠	٥,٤	٤٥	٤٧
جرعة ١٥ مللج/كج	١٤٥	٨,٦	٦٠	٥٩
جرعة ٢٠ مللج/كج	٧٦	١٦,٤	٧٥	٦٧

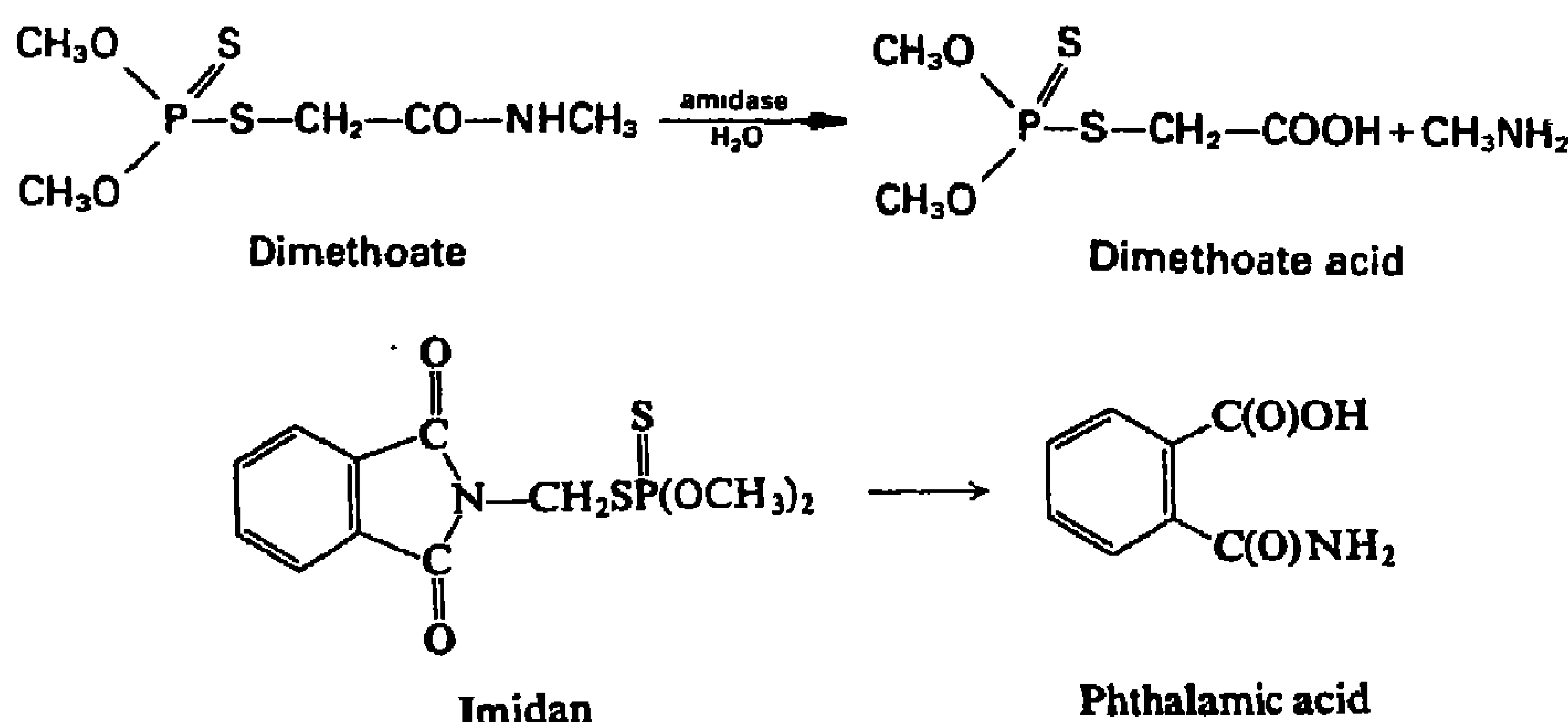
٢-٣- الأميديز :كاربوكسى أميديز (Amidases :Carboxy amidases)

تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بكسر رابطة الأميد بمجموعة الكاربوكسى أميد . وتبلغ نسبة وجود هذه المجموعة من الإنزيمات بالفئران الصغيرة إلى نسبة إنزيمات الفوسفاتيز (١:١) فى حين تبلغ (٢:١) فى خمس أنواع حشرية تمت دراستها .

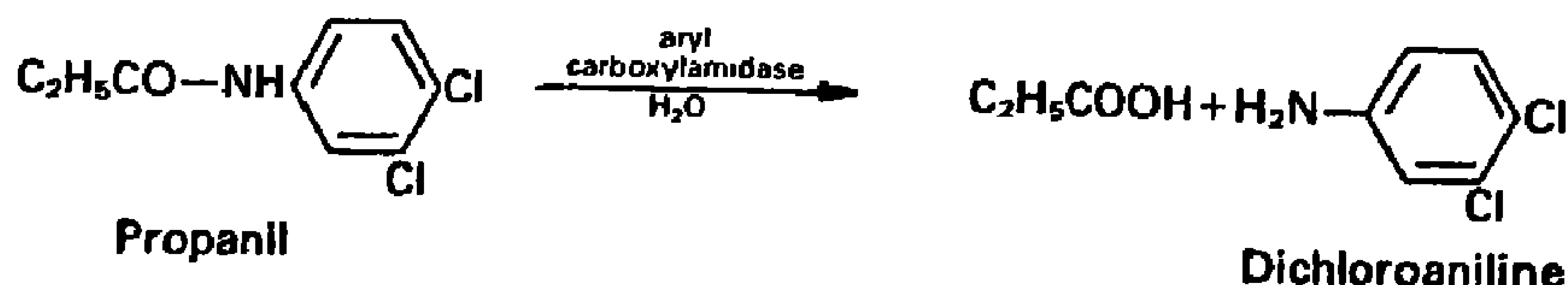
وتتم عملية التحليل بالأميديز داخل وخارج الجسم حيث يتم التفاعل على مرحلتين :

- خطوة التحليل المائي و تتم من خلال كسر رابطة الأميد بتحليلها مائيا في وجود إنزيم الأميديز
- إزالة الفوسفور الحامل للنيتروجين بآلية غير معلومة .

فعلي سبيل المثال تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات في الثدييات و الحشرات بكسر رابطة الأميد في مركبات الدايمثويت (Dimethoate) والإيميدان (Imidan) و تكون نتيجة عملية الكسر و التحليل المائي هي حمض الدايميثوتيك (Dimethoatic acid) و حمض الفثالميك (Phthalamic acid)



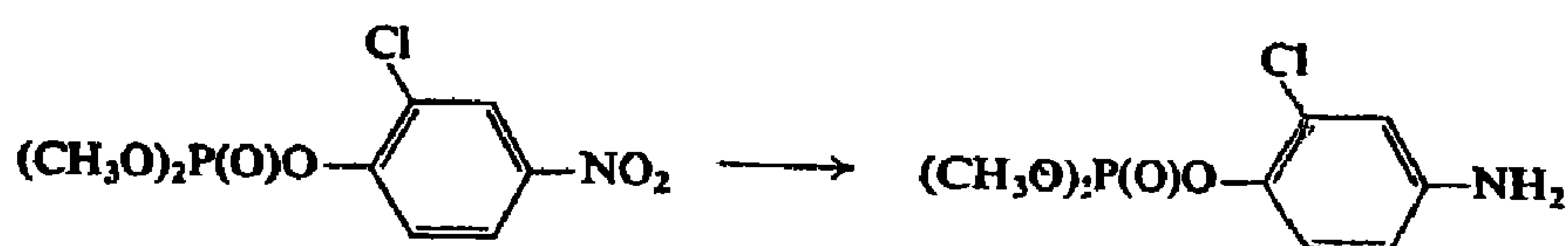
أما مجموعة إنزيمات آريل كاربوكسي أميديز فتقوم بكسر رابطة الأميد في مركب البروبانيل (مبيد حشائش) و تحويل المركب إلي داي كلورو أنيلين:



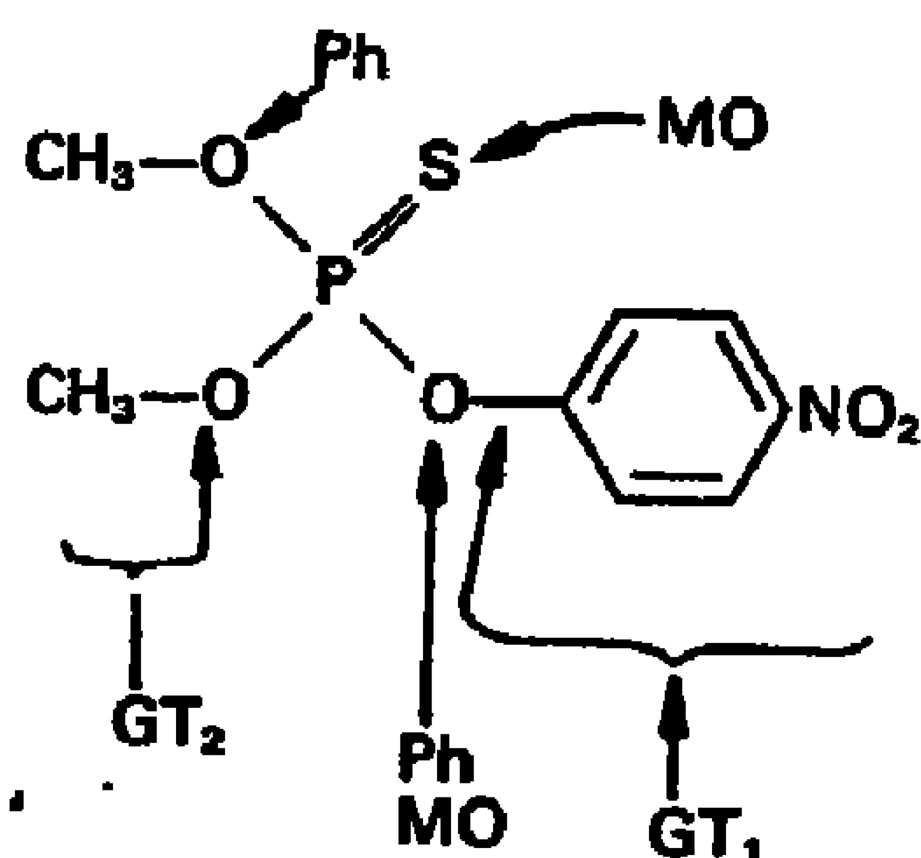
٢-٤- الإنهيار الإختزالي (Reductive degradation) :

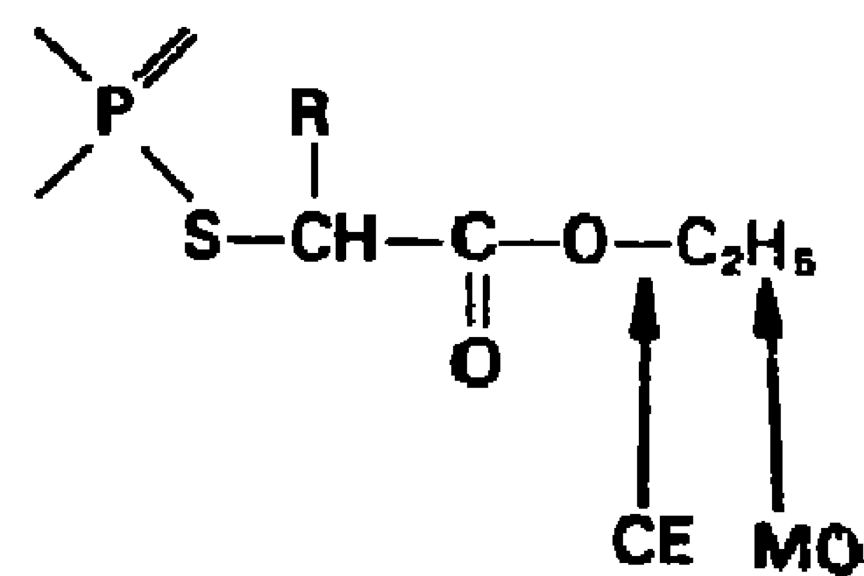
تفاعلات الإنهيار هى فى العادة ناتجة من نقص حاد فى الشحنة الموجبة بذرة الفوسفور بنواة جزيئ المركب . والآلية العامة الشائعة هى التحليل المائى وإنتاج أنيون (Anion)

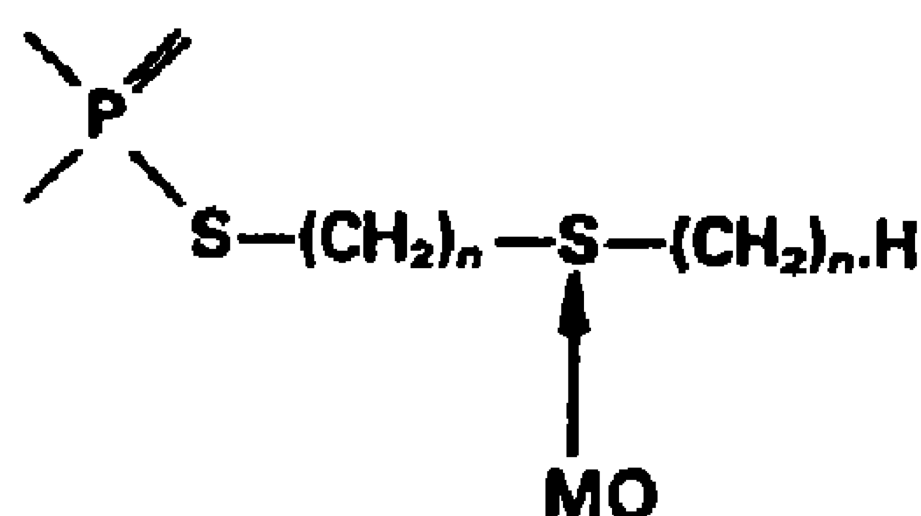
و من أمثلتها إختزال مجموعة النيترو إلى مجموعة أمين وهو ما يحدث فى عصير المعدة المجترة (Rumen Juice) كالبقر فعقب ٦ ساعات من التعاطى بالفم لمركب الباراثيون (Parathion) بلغت نسبة الأمينو باراثيون ناتج التحول (Amino parathion) ٥٣% فى عصارة المعدة ، ٤١ % فى البول وكميات ضئيلة للغاية فى اللبن (٧%) وبالدم (١%)

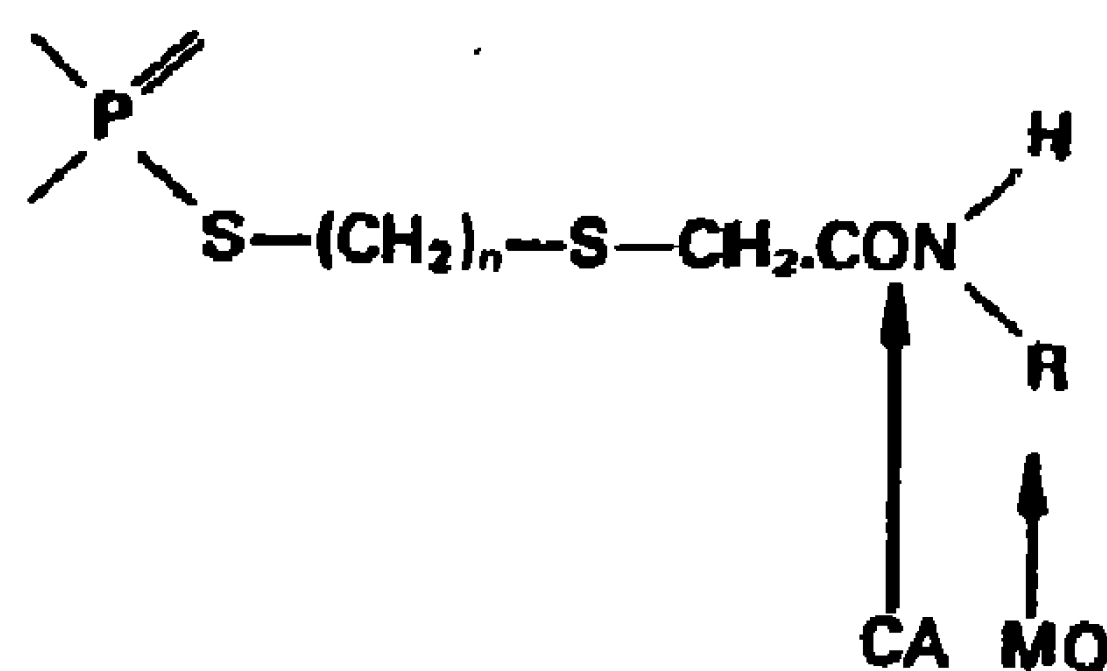


و يوضح الشكل التالي الإنزيمات المختلفة و التي تهاجم جزيئ السموم و الملوثات البيئية الفوسفورية العضوية المختلفة









الباب الخامس عشر

السموم الكرباماتية العضوية
وطريقة فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

السموم الكرباماتية العضوية
طريقة فعلها وإستجابة الجهاز العصبي لها :
Carbamates Poisons & Pollutants and Nervous System Response

تمثل مجموعة السموم الكرباماتية مجموعة كبيرة من المركبات السلمة والتى تتعلق آلية فعلها السام على طبيعة تركيبها الكيميائي كعائلة إسترات لحمض الكرباميك أو حمض الثيوكارباميك أو حمض الداى ثيوكاربـاميك و الذى يماثل فى تركيبه الأحماض الأمينية عموما ، فلها خصائص الإسترات و الأميدات وتبعا لذلك تتفاوت درجة سمية أفرادها وفقا لنوعية الحمض المشتقة منه و التى تتراوح فاعليتها البيولوجية من ١ جزء في المليون علي الفئران (مركب ألديكارب) إلى ٧٠٠ جزء فى المليون للفئران عن طريق التعاطى بالفم (Oral administration) كما في مركب كارباريل.

R-O-CO-NH2	R-O-CS-NH2	R-S-CS-NH2
مشتقات حمض الكرباميك	مشتقات حمض الثيوكارباميك	مشتقات حمض الداى ثيوكاربـاميك
Carbamic acid	Thiocarbamic acid derivatives	Dithio carbamic acid

كما تتفاوت درجة إختيارية السمية بـها (Selective toxicity) لنوعية الحمض المشتقة منه .

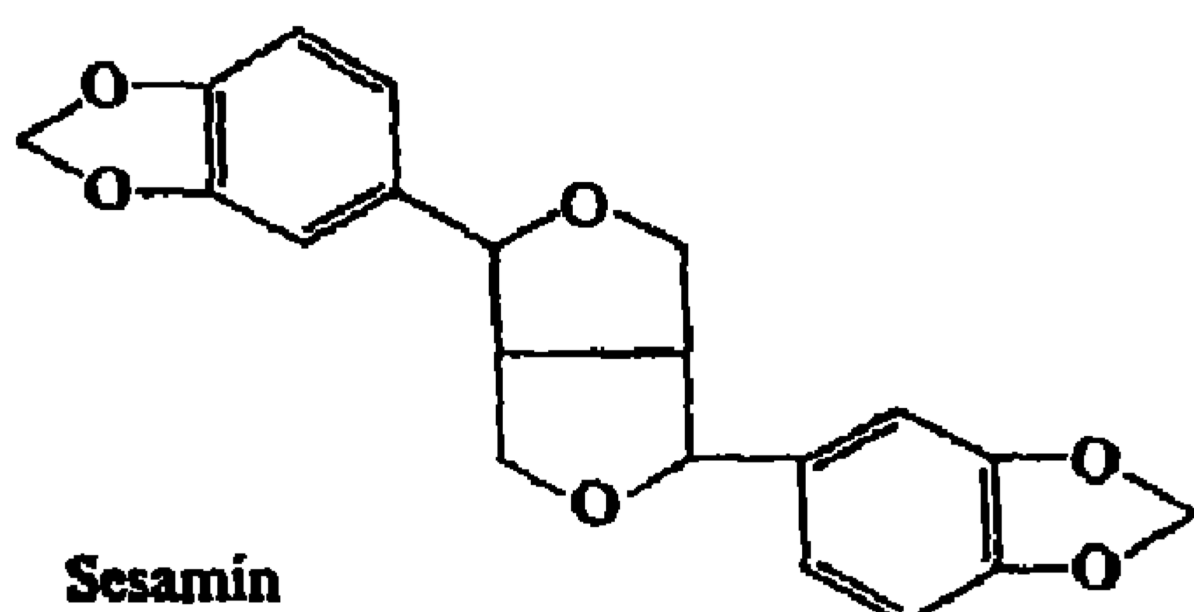
وتتميز غالبية أفراد هذه المجموعة بأنها عرض للتحلل المائى فى الوسط القلوى و الحامضى لمشتقات غير سامة يتخلص منها الكائن الحى بسهولة (Elimination) فتحللها المائى يفقدها فاعليتها البيولوجية ونشاطها السام وهو ما يعتمد و يرتبط بنوعية الإرتباط على ذرة النتروجين والإستبدال عليها خاصة إذا ما كانت معظم جزيئاتها ذات درجة ذوبان عالية فى الماء تفوق بذلك مجموعتى السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورنية و الفوسفورية (Chlorinated Hydrocarbons & Organophosphorus poisons) حيث تتروح بين ٤٠ ٣٧٠٠ جزء فى المليون فى نفس الوقت تتميز أفراد عائلاتها الثلاث

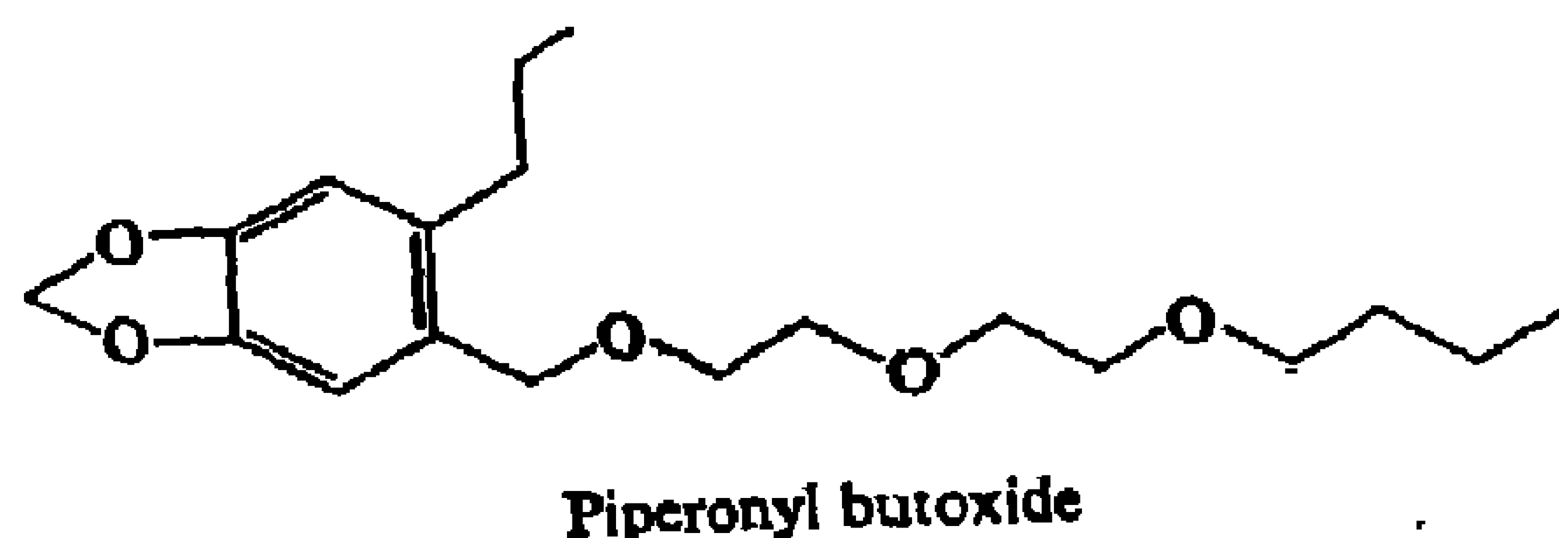
بإنخفاض درجة ثباتها الكيميائى خاصة بارتفاع درجة الحرارة والتغلب على ذلك يتم بالاستبدال خاصة على ذرة النتروجين

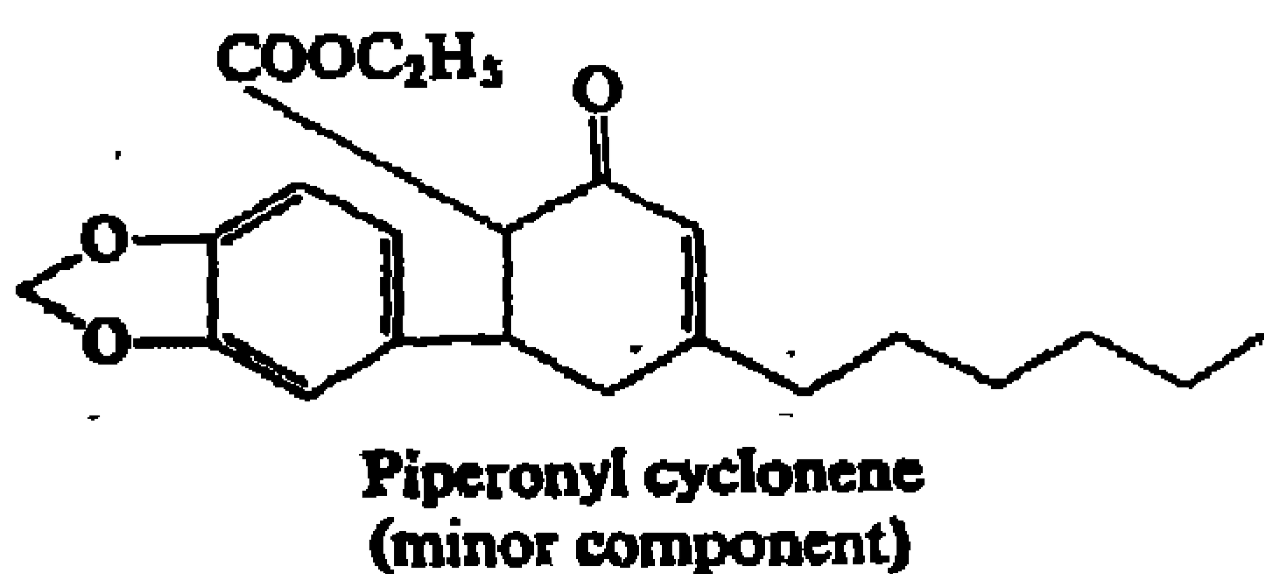
وكل أفراد عائلات هذه المجموعة مناهضات لإنزيم الأستيل كولين استريز (Anti cholinesterase) بالجهاز العصبى خاصة بأماكن الإتصال الكولنية (Cholinergic) حيث تبلغ فترة نصف الوقت للمثبيط فى عملية تثبيطه ٣٠ دقيقة فى حين تبلغ بأفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية ٤٠ - ٨٠ دقيقة وهو ما يتيح لها الفرصة فى تثبيت نفسها جيدا .

كما تتميز أفرادها بعدم تجمعها أو تراكمها حيويا بالأنسجة خاصة الدهنية (Bioaccmulation) كما أنها لا تفرز بلبن الثدييات لصغارهن أثناء الرضاعة .

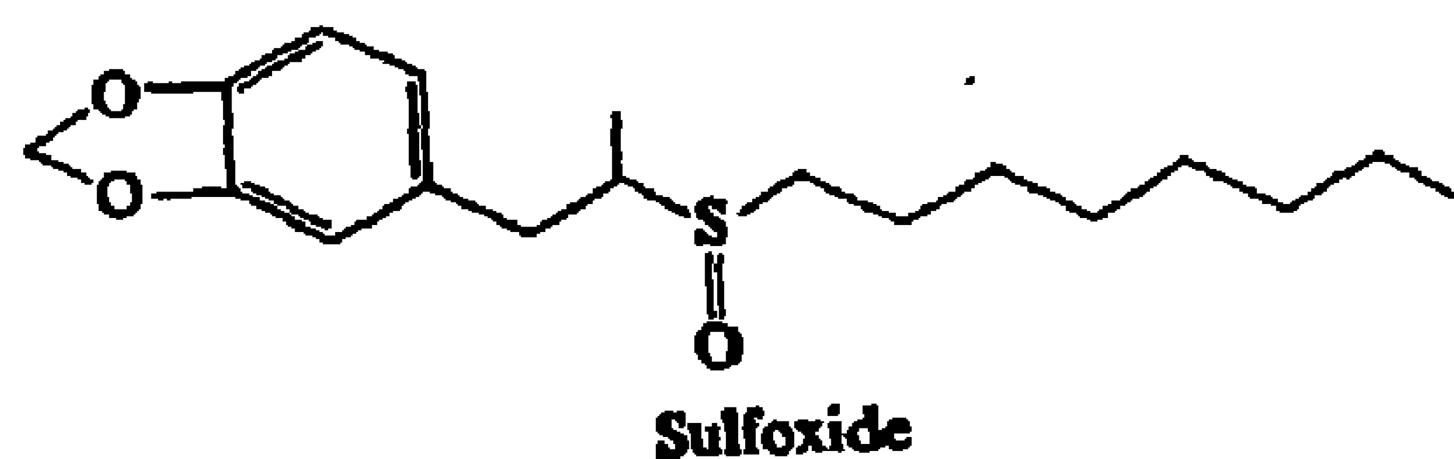
و تنهار أفراد هذه المجموعة حيويا من خلال عمليات تحليل مائى إنزيمية بإنزيمات الاستيريزات (Estereases) و التى تهاجم أكسيجين الإستر فى حين تهاجم إنزيمات الأميديز (Amidases) رابطة الأميد وتهاجم مجموعة إنزيمات مونو أكسيجينيز (Mono oxygenase) رابطة (R - O) وتنشط هذه المجموعة من السموم فى وجود البروبيل بيوتوكسيد Propyl Butoxide و السيسامين (Sesamine) ، ن - بروبيل أيسوم (N-propyl isome) و السلفوكسيدات (Sulfoxides) .

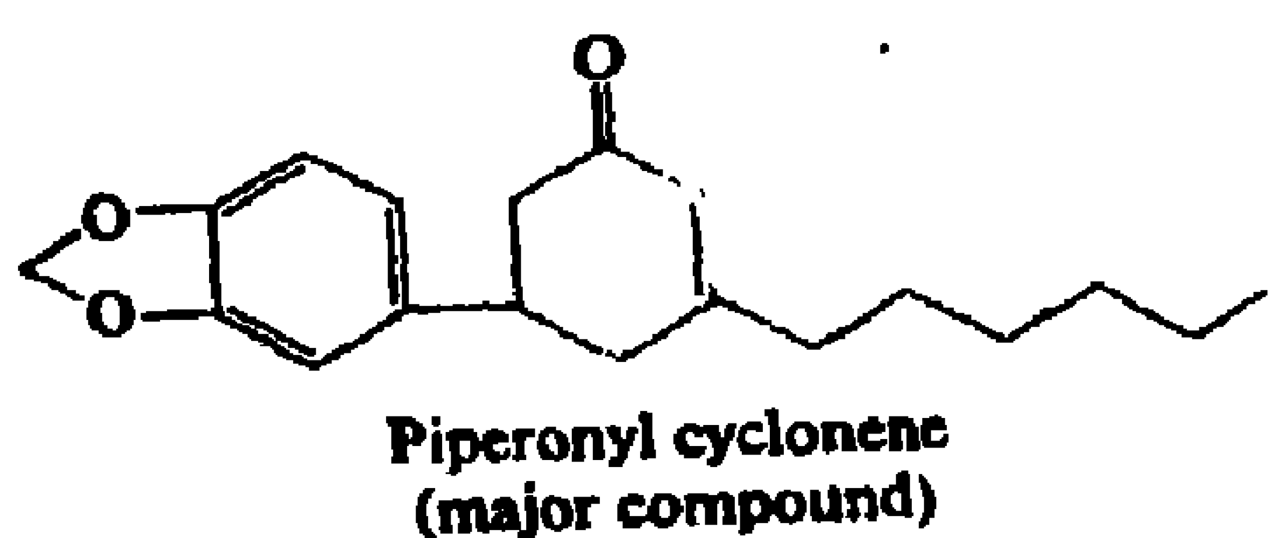

Sesamin

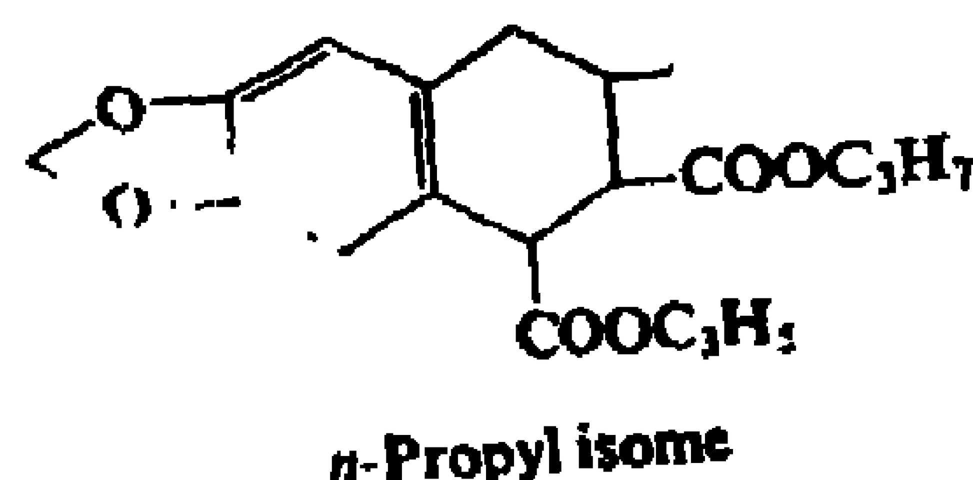

Piperonyl butoxide



Piperonyl cyclonene
(minor component)

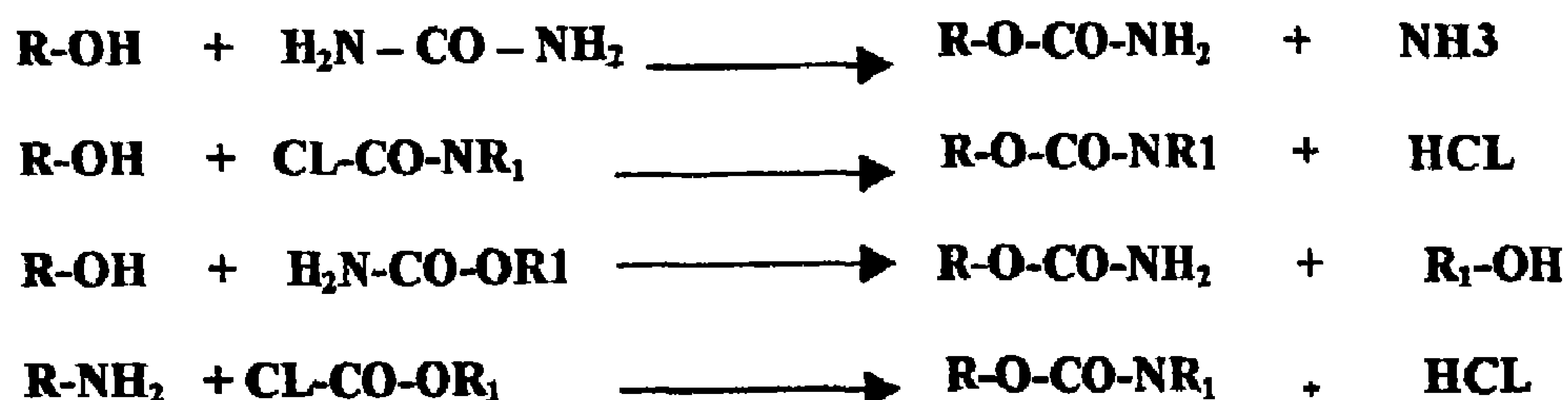

Sulfoxide


Piperonyl cyclonene
(major compound)



n-Propyl isome

ويتضح لنا من خلال النظر لطرق تخليقها و التى تتلخــــص فـــى تفـــاعلات الإضافة و التى تبدأ بالكحول المقابل ثم مصدر لحمض الكبربـــاميك و ذلـــك لتعذر الحصول عليه بمفرده سهولة إنهيارها وتفاوت درجة سميتها العصبيـــة سواء تم تعاطيها عن طريق الفم أو الجلد حيث يعد الدخول عن طريق الفـــم مؤثر قوي من حيث درجة السمية عن مسار الجلد وهو ما يتضح من الجدول رقم (١٥-١) :



$$R\text{-}OH + H_2N-CO-NH_2 \longrightarrow R\text{-}O\text{-}CO\text{-}NH_2 + NH3$$

$$R\text{-}OH + CL\text{-}CO\text{-}NR_1 \longrightarrow R\text{-}O\text{-}CO\text{-}NR1 + HCL$$

$$R\text{-}OH + H_2N\text{-}CO\text{-}OR1 \longrightarrow R\text{-}O\text{-}CO\text{-}NH_2 + R_1\text{-}OH$$

$$R\text{-}NH_2 + CL\text{-}CO\text{-}OR_1 \longrightarrow R\text{-}O\text{-}CO\text{-}NR_1 + HCL$$

جدول رقم (١٥-١) : مدى الجرعات الحادة عن طريق التعاطى بالفم و الجلد لأفراد من مجموعة السموم الكرباماتية العضوية

المركب وتركيبه	الجرعة القاتلة للنصف الفئران (مللج/كج) عن طريق الفم	عن طريق الجلد
بايجون : بروبكسر (Paygon : Propoxur) $OC(O)NHCH_3$ $OCH(CH_3)_2$ Bayer 39007	٨٣	٢٤٠٠<
كارباريل (Carbaryl) $OC(O)NHCH_3$ Carbaryl (Sevin)	٨٥٠	٤٠٠< ٠٠٠
أوبام (Obam) O—C(=O)—N(H)(CH₃) 1, 2, 3, 4	١٥٠	٢٠٠٠<
تيميك : ألديكارب (Temic : Aldicarb) $CH_3—S—C(CH_3)_2—CH{=}N—O—C(=O)—NH—CH_3$	٠,٨	٣
زكتران (Zectran) $OC(O)NHCH_3$ H_3C , CH_3 $N(CH_3)_2$ Zectran	٣٧	١٥٠٠- ٢٥٠٠

١-أفراد عائلة مشتقات حمض ن - ألكيل (آريل) كرباميك :

N-alkyl (Aryl) Carbamic acid derivatives

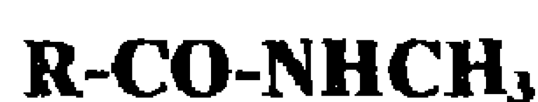
وهى مجموعة من الأفراد ذات سمية عصبية لامسة عالية (High Cantact Neuro Toxicant) علاوة على تأثيرها المعدى لذا فمعظم أفرادها تتبع مرتبة السمية I (Category of toxicity : Class I) فالجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران تتراوح بين ١٦-٢٥٠ ملليجرام / كيلو جرام من وزن الجسم بإستثناء مركب الكارباريل : سيفن والتى تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) هي ٢٩٧ مللج / كج من وزن الجسم .

وترتبط فاعليتها العالية بقوة جهد مناهضتها لإنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterase) بأجسام الفقريات واللافقريات ومما يصاحبه من تراكم للوسيط الكيميائى الناقل : أستيل كولين (Chemical mediator transmitor Acetyl Choline) مما ينهك الجهاز العصبى (Violate) عند وصولها لدم الحيوانات وبتركيزات صغيرة تحدث فعل سالب (Negative action) على جهاز التكيف العصبي (Neuro humoral system) والإندوكرين ولها فعل مثبط سام على الجنين (Exhibit embryo toxic) كذلك فعل طفرى (Mutagenic effect) أما التعرض لتركيزات عالية منها فيؤدى لتكوين النيتروز أمين المسرطن (Carcinogenic nitrose amine)

ويلاحظ أن تأثيرها السام يكون سريع بهيئة صدمة (Knock down) مما في حالة أفراد عائلات مجموعة السموم الفسفورية العضوية السابقة إلا أن غالبية أفرادها خاصة عند التركيزات المنخفضة يتمكن إنزيم الأستيل كولين استيزيز من إستعادة نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب التسمم ببطيء شديد وهو سبب كون عرض الشلل (Paralysis symptom) ظاهرة عكسية (Reversible Paralysis) وهو ما يعضد بأن فعلها يتعلق كثيرا بتركيبها الكيميائي كإسترات لحمض الكرباميك .

ونظرا لشدة سمية مركبات الكربامات فقد قامت الشركة المنتجة لها باشتقاق (Derivatization) مركبات تعرف بالمثيل كاربامات وذلك بإستبدال إحدى ذرتي الهيدروجين بمجموعة أمين وهى ذات سمية منخفضة للثدييات والإنسان وسمية عالية جدا للافقاريات المستهدفة (Target invertebrates) خاصة

مفصليات الأرجل وعلى وجـــه الخصـــوص الحشـــرات ، وبإســتبدال ذرة الهيدروجين الثانية تنخفض فاعليتها كمبيدات آفات .


R-CO-N(CH₃)₂

R-CO-NHCH₃

R-CO-NHH

كذلك تم إشتقاق مركبات ذات سمية متخصصة (Specific Slectivity) من خلال إستبدال ذرة أو ذرتى الهيدروجين المعلقة بذرة النـــتروجين بمجـــاميع أخرى فعالة (مثل الألكيل أو الآريل أو ثيو داى ألكيل أو أمينو ثيـــو أو ن - سلفونيك) ويرجع ذلك لنوعية إختلاف مسارات تمثيلها بالثدييات والحشـــرات والنبات تبعا لإختلاف صفاتها الطبيعية والكيميائية وهو ما يتضح من الجـدول التالى رقم (١٥-٢)

ويلاحظ أن تأثيرها على الحيوانات يكون كولينـــــى (Cholinergic effect) كالاذرين (Eserine) والذى يثبط الأستيل كولين ، بينمـــا معظـــم الكرباممـــات الحشرية تثبط الأليستيريز خارج و داخل الجسم (In – vitro & In-vivo) .

وجد العالم كاسيدا Casida وآخرون أن المركبـــات الكرباماتيـــة الغـــير متأينه (Unionized) لا يوجد بها إرتباط عام بين مناهضتها للإنزيم وفاعليتـــها كسموم حشرية و أن المركبات المناهضة للإنزيم كانت غير سامة للذبـــاب (بارا نتيروفينيل أيزوبروبيل كاربامات) والمركبات السامة للذباب كانت فقـيرة فى مناهضتها للإنزيم (داى ميثيل كارباميك فلوريد) .

وربما ترجع عدم سميتها الجيدة كمناهضات للإنزيم إلى تمثيلها الســـريع بالجسم أما السموم الفقيرة في مناهضتها للإنزيم ربما تكون فعالة ضد الإنزيـم فى الذباب أكثر منها فى حشرة النار (Electric eel)

والتعرض لتركيزات عالية منها يؤدى لتكويـــن نيـــتروزامين المســـرطن Carcinogenic . ومتبقيات أفراد هذه المجموعة من السموم لا تتجمـــع حيويـــا (Not- Bioaccummlated) بالدهون أو تخزن بها كما أنها لا تفرز بلبن الأمـــهات الثديية .

كذلك فلدرجة ذوبانها فى الماء والتى تفوق مثيلتها أفراد مجموعة الســـموم الفوسفورية العضوية والكلورونيـــة العضويـــة وتـــتراوح بيـــن ٤٠-٣٧٠٠ مللج/لتر ماء (جزء فى المليون) وهو ما يؤثر على سلوكها البيئى .

جدول رقم (١٥-٢): السمية المنخصصة لبعض أفراد الكارباماات على الثدييات و الحشرات

المركب	الجرعة القاتلة للنصف للفئران (LD_{50})	الجرعة القاتلة للنصف (سطحيا)		
		الذباب	نحل العسل	الصرصار الالمانى
ميثيل كارباميت:				
أورثو أيزوبربيل فينيل	٥٠٠	٩٥	٢,٨	<١٣٠
أورثو بروبكسى فينيل	٢٥٠	٢٦	٠,٨	١١
ميتا أيزوبروبيل فينيل	١٦	٩٠	١,٠	١٥
ميتا بيوتيل فينيل	٣٠	١٠٠	٠,٦	٥٢
نكتران	٦٠	٦٠	٠,٦	<١٣٣
ميزرول	١٠٠	٢٤	١,١	<١٣٣
كارباريل	٥٤٠	<٥٠٠	٢,٣	<١٣٣
داى ميثيل كارباميت :				
ديميتلان	١٥٠	٣,٢	-	-
أيزولان	١٣	٢٥	١٣	-
بيرولات	٩٠	٣,٢	١٣	-

و تسبب أفراد هذه العائلة ايضا (عائلة مشتقات حمض الكرباميك) عند وصولها للدم فعل سالب (Negative action) على نظام (Neuro humoral system) ونظام الإندوكرين : الغدد الصماء كما أن لها فعل مقبط سام على النمو الجنيني (Embryo toxic) كذلك فعل تشوهى (Mutagenic effect) ويقل الفعل والفاعلية البيولوجية للأفراد بإستبدال ذرة الهيدروجين الثانية



$$R\text{-}CO\text{-}NHCH_3 \longrightarrow R\text{-}CO\text{-}N(CH_3)_2$$

سام   أقل سمية

وأفراد هذه العائلة ثابتة لفعل أشعة الشمس ومقاومة للتخزين بالوسط المتعادل والحامضي وتتحل بالوسط القلوى حيث تنفصل منها مجموعة الآريل وتتحول لفينولات وبتتابع التحول تصل فى النهاية الى ثانى أكسيد الكربون وأمينات بسيطة حيث تبلغ فترة بقاءها بين ١٤-٤٠ يوم ، كما تحلل مائيا بإنفصال باقى الحمض $(R\text{-}CO\text{-}NHCH_3)$ وتكوين فينولات حرة ولهذه جهد مناهض للإنزيم لكنها أقل ثبات وتحدث هيدروكسلة الحلقة وتقترن بالجلوثاثيون تمهيدا لطرحها خارج الجسم .

وتزداد سمية مثل هذه المواد بإضافة المواد المنشطة (Synergism) كالبرونيل بيوتوكسيد أو السيسامكس أو السيسامين ، حيث تؤدى لزيادة الفاعلية البيولوجية لأفراد هذه العائلة خاصة مع السلالات المقاومة لها .

هنا يظهر تساؤل : لماذا العديد من المواد الكرباماتية مركبات ممتازة كمثبطات للإنزيم : فاعلية بيولوجية عالية بينما المركبات الكرباماتية الطبية كالعقاقير الدوائية ليس لها فعل سام ؟

والسبب الممكن إفتراضه بدقة هو التقدم فى حالة المماكنات للفوسفات العضوية المتانية ، فالحشرات لا تستخدم الكولين استيريز فى الإتصالات العصبية العضلية فالكولين استيريز الحيوى كله مركزى ويحمى بواسطة نظام حاجزى يعوق نفاذية الجزيئات المتأنية فكل الكاربامات الطبية متأنية (Ionized) أو مواد قابلة للتأين (Ionizable) ولهذا تأثيرها بسيط على الحشرات .

ولم يظهر إفتراض للأن بأن الكربامات يمكن وأن تسبب نزع الميلين (Demyleination) حيث لوحظ تأثير طفيف للكارباريل على نزع الميلين .

والجدول التالى رقم (١٥-٣) يعطى فكرة عن بعض أفراد السموم من هذه العائلة وصفاتها المحدوة للسمية .

جدول رقم (١٥-٣) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض ن-ألكيل (آريل) كرباميك

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقي و التراكمي
كارباريل : سيفين: Carbaryl Sevin 1-naphthyl – N-methyl carbamate OCONHCH$_3$	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٢٩٧ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط غير عكسي للإنزيم سميته المزمنة ضعيفة وله تأثير جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠١ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٢و باللبن ٠,٠١و بالبيض و الدواجن ٠,٠٥ والخضر٥-١٠وبالثمار الموالح٧وبالبذور الذيتيةو النقل٠,١ يذوب في الماء بمعدل ٠,٠٠٤ %(٤ مللج/لتر) و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج بارا فينول و ثابت بالوسط الحامضي	أثرة المتبقي طويل
البروبكسر :البيجون :أوندن Propoxure :Baygon : Undon Iso-propyl phenyl methyl carbamate OCONHCH$_3$ OCH(CH$_3$)$_2$	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٩٠مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط غير عكسي قوي للإنزيم له سمية عالية علي الحياة البرية و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٢ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٠٥ و باللبن ٠,٠٥و بالبيض و الدواجن ٠,٠٥ والخضرالجذرية٠,٥ وبثمار التفاحية ١,٣وبالثمار الحجرية ١,٣ يذوب في الماء بمعدل ٢-١٠ جزء في المليون و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج بارا فينول و ثابت بالوسط الحامضي و مقاوم بالوسط المتعادل	أثره المتبقي متوسط فترة نصف الحياة ٤٠يوم/رقم هيدروجيني ١٠ و١١يوم /رقم هيدروجيني ١١
فيوردان : كاربوفيوران : Furdan: Carbofuran CH$_3$C CH$_3$C O OCONHCH$_3$	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم --مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط غير عكسي قوي له سمية عالية علي الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠١ الحد المسموح به باللحوم ٠,٠٥ و باللبن ٠,٠٥و بالبيض و الدواجن ٠,٠٥ والخضر٠,١ وبالثمار التفاحية ٠,١وبالثمار الحجرية ٠,١و بالحبوب الذيتية و النقل ٠,١ يتحلل في الوسط القلوي	أثره المتبقي متوسط

الأثر المتبقي و التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثرة المتبقي طويل	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٢٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي للإنزيم وله تأثير جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا ADI الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٠٥و باللبن ٠,٠٥و بالبيض و الدواجن ٠,٠٥ والخضر٠,١ وبالثمار التفاحية ٠,١ وبالثمار الحجرية ٠,١ بالبذور الذيتيةو النقل٠,١ يذوب في الماء بمعدل --- و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي ومقاوم بالوسط المتعادل وعند إزالة مجموعة ميثيل يتكون المركب أمينو كارب : ميتاسيل (Amino carb : metacil) و سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي للإنزيم له سمية عالية علي الحياة البرية و الطيور و الأسماك و النحل	مكسا كاربامات :ذكتران **Mexa carbamate : Zectrane** CH_3, $(CH_3)_2N$, O, OCNHCH$_3$, CH_3 CH_3, $(CH_3)_2N$, O, OCNHCH$_3$
أثره المتبقي طويل	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٠٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي قوي للإنزيم له سمية عالية علي الحياة البرية و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠١ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٠٥ و باللبن ٠,٠٥و بالبيض و الدواجن ٠,٠٥ والخضر الجذرية٠,٥ وبثمار التفاحية ٠,٣ وبالثمار الحجرية ٠,٣ يذوب في الماء بقلة في الماء و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي	ميثيو كارب :ميركابتويورون :مصرول: **Methio carbamate : Mercaptouron : Mesurol** H_3C, CH_3S, OCONHCH$_3$, H_3C

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	أثره المتبقي التراكمي
ديميتان : **Dimetan** O H_3C H_3C —OC(O)N(CH$_3$)$_2$	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI الحد المسموح به يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي وفي وجود الأكسجين الي داي إيثيل أمين	أثره المتبقي متوسط
بريمور : بريميكارب **Primor : Primicarb** CH_3 O=CO—N CH_3 CH_3 CH_3 N CH_3 N CH_3	سميته عالية للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١١ مللج/كج له تأثيرلامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٢ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٢ الحد المسموح به باللحوم واللبن والبيض٠,٠٥ وبالنقل والخضر الدرنية ٠,٠٥ و بالورقية ٠,١ وبالثمار التفاحية٠,١ وبالموالح والخوخ ٠,٥ يذوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي	له أثر تراكمي ضعيف
أيزولان :**Isolane** O (CH$_3$)$_2$ N C O N N	سميته عالية للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١١-٢٣مللج/كج له تأثيرلامس ومعدي و مثبط عكسي قوي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية والطيور و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٢٥ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz يذوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية	

أثره المتبقي و التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثره المتبقي متوسط له أثر التراكمي	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٣٢٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو يذوب في الماء بمعدل ١٧٦ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي	فيتافاكس: كاربوكسيم **Vitavax : Carboxim** O, CH_3, S, $CONHC_6H_5$
أثره المتبقي طويل	سميته منخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٦٠٠-١٠٠٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي و تأثير ملهب للجلد له سمية علي الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI يذوب في الماء بمعدل ١١٥جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي مائيا لتأثرة بالرطوبة و الحرارة	كاربين : باريان : كلورينات **Carbyne : Barban : Chlorinate** Cl, $NHCOOCH_2C{\equiv}CCH_2Cl$
أثره المتبقي طويل	سميته منخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٥٠٠٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي قوي له سمية عالية علي الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠١ يذوب في الماء بمعدل ٣,٨ جزء في المليون في الماء و يذوبه في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي مائيا مكونا كاربندازيم**Carbendazim**	بنيوميل : بنلات **Benomyl : Benlate** $CONHC_4H_9$, N, N, $C-NHCO_2CH_3$

٢-أفراد عائلة مشتقات حمض الثيوكارباميك :
(Thio carbamic acid derivatives)

مجموعة من المركبات السامة الكرباماتية لمشتقات حمض الثيوكاربـاميك (S-CO-N) و تعمل كسموم حشـرية (Insecticides) ونيماتوديـة (Nematicides) وحشائيشة (Herbicides) كمواد مضادة للتمثيل بالحشـائش (Anti metabolism) علاوة على إرتباطها بالأحماض الأمينية فتركيبها وكما سبق تماثل التركيبـة العامة للاحماض الأمينية من حيث إحتواء جزيئاتها على مجموعة أمين (NH) و كربونيل (-CO-) والمتوقفة بدورها على نوعيـة الحمـض المشـتقة منـه والقادران على تكوين روابط هيدروجينية مع كلا من المكونات الكهروسـالبية و الكهروايجابية للبروتين وأيضا إرتباطها بالجلوكوز فتثبط النمـو فتأثيرهـا يماثل تأثير الكوليسيسين (Colchicine) حيث تؤثر على الأعضاء المرسـتيمية خاصة على إنقسام الخلية (miotic) حيث تتضطرب عمليات الإنقسام الخلـوى وتزيد من عدد إنقسامات الكروموسومات وبالتالى (Polyploids) أي أن لها فعل منظم للنموو كسر طور السكون وجفاف الثمار وعدم انبات البذور والـبراعم لتأثيرها المثبط على انقسام الخلية مسببة خلل بالانقسام الاختزالى .

كما أنها تحدث إضطراب وتثبيط لعملية الفسفرة التأكسـيدية فتثبيطـها للفسفرة يحدث خلل فى عملية إقتران الطاقة :تفـاعل الفسـفرة التأكسـيدية : (Oxidative phosphorylation reaction) وإنخفاض جزيئـات الأدينوسـين تـراى فوسفات مما يؤدى لقلب ميزان الطاقة وإضطراب التفـاعلات الميتابولزميـة القاعدية . وكذلك تعوق ترتيب وتعاقب أحمـاض الريبونيوكليـك (RNA) أى التفاعلات الميتابولزمية أيضا .

كما أن لها تأثير تثبيطى على عملية التمثيل الضوئى : تثبيـط تفـاعل هيل (Hill reaction) وتثبيط عملية التنفس. كما أن لها تـأثير مثبـط لتمثيـل البروتين وزيادة نشاط إنزيم الدياستيز والأميليز والإنفرتيز .

ويكون فعلها عن طريق الملامسة (Contact effect) فتقتل جميع الخلايـا التى تصل اليها وبدون تفريق لتماثل الكيمياء الحيوية لكل أنواع الخلايا حيـث يتوقف التخصص هنا على مقدرة المركب على النفـاذ والتخلـل وهـو مـا يستدعى معه التغطية الشاملة أو يكون فعلها جهازى (Systemic) وهنا تدخـل عن طريق مسارين :

مسار دهني : (Liqid route) : وهنا يكون لجزيئى المركــــب قابليــة عاليــة للذوبان فى الدهون فتخترق الكيوتيكل بصورة جزيئات غــير متأينــة محبــة للدهون (Lipophilic) وهى فى نفس الوقت كارهة للمـــاء (Hydrophobic) أو فى صورة أحماض أو إسترات ذات وزن جزيئى عالى أو أملاح لأحمـــاض مع قواعد ضعيفة ولهذا تجهز فى صورة مركزات قابلة للإستحلاب فى المـاء ليسهل إختراقها للانسجة ذات الطبيعة الليبوبروتينية .

مسار مائى : (Aquous route) : وهنا يكون لجزيئى المركب قابليـــة عاليــة للذوبان فى الماء وهنا تتحرك مع المركبات الغذائية فتصعد عن طريق خلايـا الخسب .

ويؤدى إرتفاع درجة الحرارة لتحلل هذه الإسترات خاصة القابله منـــها للتبخر والتطاير والإسترات الأكثر تطايرا أكثر فاعلية وعليه فطبيعة التطــاير والذوبان فى الماء ذات أهمية كبيرة فىإمتصاصها .

جدول رقم (١٥-٤) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض الثيو كارباميك

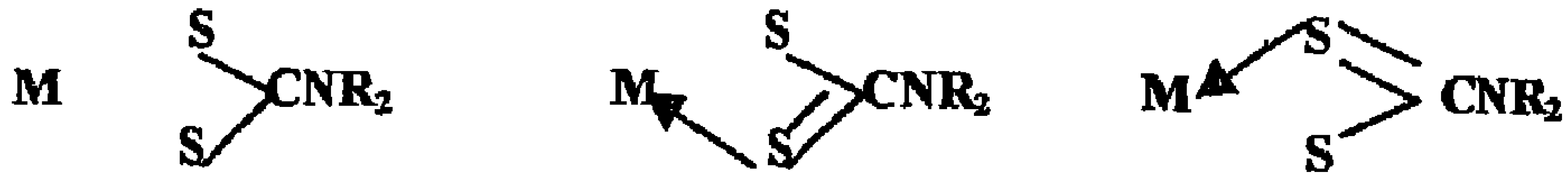
المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقي و التراكمي
تيمك :ألديكارب **Temik : Aldicarb 2-methyl-2-methyl thio propalo vinoxy –N-carbamate** $CH_3SC(CH_3)_2$--CH=NOC(=O)NHCH$_3$	سميته عالية للثديات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٠,٩٣ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد وبزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسي الثاني سلفون الحد المسموح به في اللحوم واللبن ٠,٠١ وبالخضر الورقية و الدرنية و الجذرية والبذور الزيتية و النقل ٠,٠٥ و الحبوب النجيلية ٠,٠٢ يذوب بقلة في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	فترة المتبقي متوسط
ميثوميل :لانيت **Methomyl: Lannate S-methyl-N-carbamoyl oxy thio –carbamate** CH_3 / CH_3S > C=NOCONHCH$_3$	سميته عالية للثديات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٧ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية والطيوروالنحل والمفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد و بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب بقلة في الماء و يذوب بمعظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي خاصة مع أرتفاع الحرارة و الضوء	فترة المتبقي قصير
أفادكس : ترايالات **Avadex : Triallate S-(2,3,3-tri chloro allyl) di iso propyl thio carbamate** $(CH_3)_2CH$ / $(CH_3)_2CH$ > NC(=O)SCH$_2$ C CL = CHCl	سميته منخفضة للثديات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٣٠٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠٨ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد إلي المشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ٤٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	فترة المتبقي متوسط

الأثر المتبقي و التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثره المتبقي متوسط	سميته متوسطة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٦٥٧مللج/كج له تأثيرلامس ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠٢ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٠٢٥ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد وبزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ٨٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	أوردام : مولينات Ordam :Molinate S-ethyl-N,N-hexa methylene thio carbamate
أثرة المتبقي قصير	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١١٢٠ملج/كج له تأثيرلامس ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد و بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب في الماء بقلة و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي	فيرنام: فيرنولات Vernam: Vernolate S-propyl di propyl -thio carbamate
أثرة المتبقي متوسط	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٣٠٠ملج/كج له تأثيرلامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد إلي المشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	بينثيوكارب : ثيوبنكارب Benthiocarb : Thiobencarb S-(4-chlorobenzyl)-N,N-diethyl thio carbamate $(C_2H_5)_2$ N CS - Ph CH_2

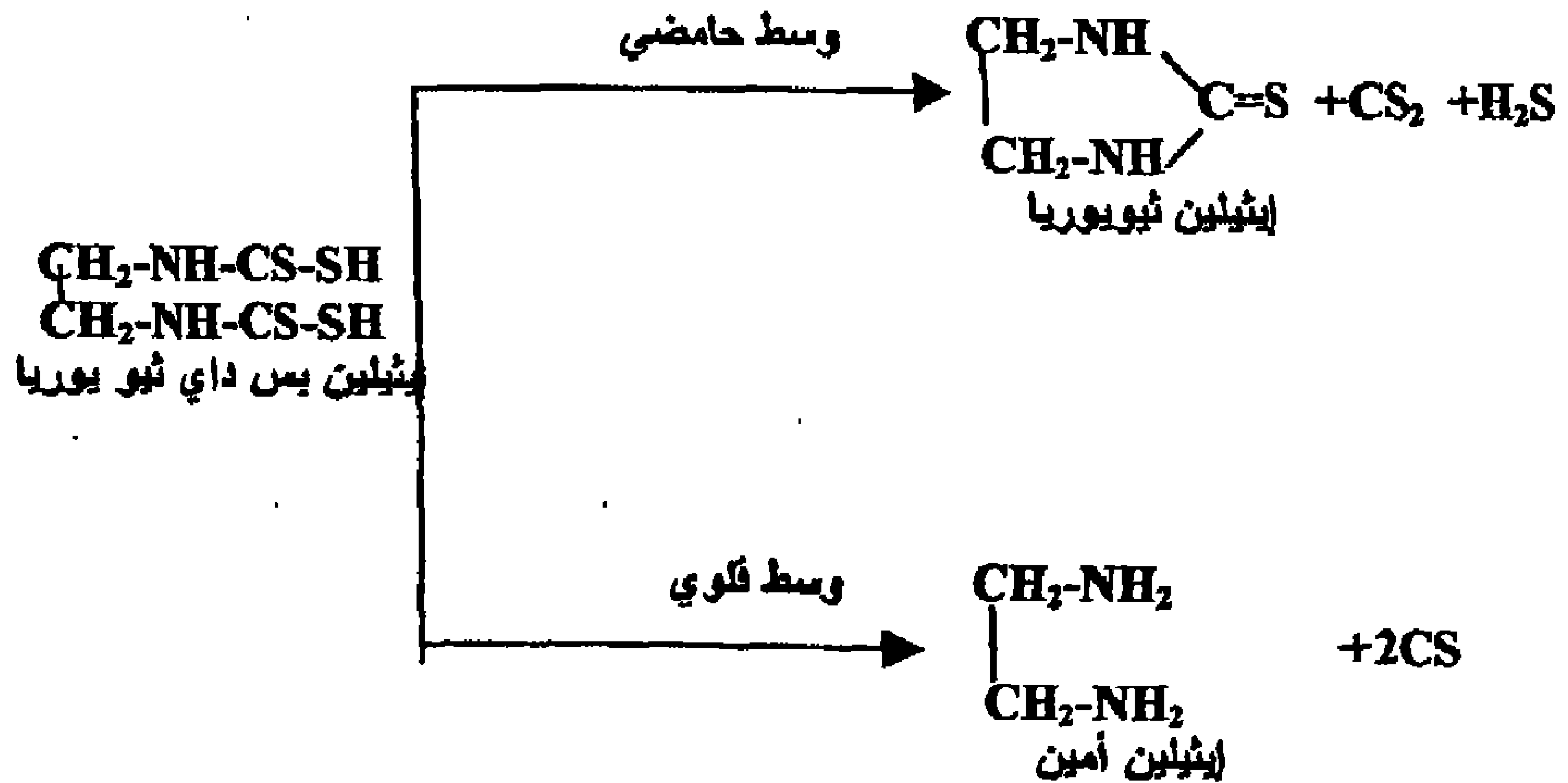
٣-أفراد عائلة مشتقات حمض الداى ثيوكرباميك
(Di thio carbamic acid derivatives)

وهى مجموعة من المركبات السامة الكرباماتية مـــن مشـــتقات حمـــض الداى ثيوكارباميك و تأخذ التركيبة : (R-S-CS-NR')

وهى مواد ذات سمية منخفضة تزداد سميتها بالوســـط القلـــوى وتتحلـــل بالوسط الحامضى مثل أملاح الزنك والنحاس والمنجنيز كحمض الإيثيلين بـــس داى ثيو كارباميك والشائعة الإستخدام للوقاية من الأمراض الفطرية (Fungeal diseases) بالملامسة فتوقف النمو الفطرى (Genostatic action) وتوقف نشـــاطه الحيوى ولها فعل وقائى ، فتركيب هذه المشتقات المخلبـــى (Chelating agent) يجعل لها القدرة على الدخول فى التفاعلات مع المعـــادن (Metals) بســـهولة نظرا لوجود مجموعة ($S-CS-NR_2$) لوجودها بصورة قابلة للتأين :

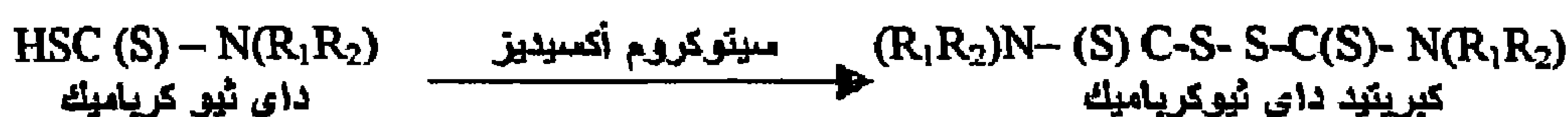


وحمض إيثيلين بس داى ثيوكارباميك غير ثابت وينـــهار بســـرعة فـــى الوسط الحامضى إلى إيثيلين ثيويوريا بينما فى الوسط القلوى إلـــى إيثيلـــن أمين :



وتلعب هنا المجموعة الإستبدالية المرتبطة بذرة النيتروجين بالمركبات ثنائية الألكيل للداى ثيوكارباميت دورها الفعال فى زيادة السمية فكلما قصرت السلسلة كلما زادت السمية (والعكس صحيح) ولكن فى نفس الوقت يزداد ميلها للذوبان فى الدهون وبالتالى زيادة درجة نفاذيتها خلال الغشاء البروتوبلازمى كذلك تزداد درجة سميتها بالوسط القلوى حيث أن الوسط الحامضى يساعد على زيادة سرعة التحلل خاصة لأملاح داى ميثيل ثيوكرباميت كما أن لدرجة أس تركيز أيون الهيدروجين (PH) أثره على معدل الأكسدة والإختزال (فوجد أن فترة نصف الحياة لمركب الثيورام هو ١٥ ثانية / pH=3 وتصل الى ٤٨ ساعة / pH = ٦

وأملاح حمض الداى ثيوكرباميك تتأكسد بسهولة حيويا لمجموعة إنزيمات السيتوكروم أكسيديز (Cytochrome Oxidases)



كما تمتاز بسميتها العالية للحيوانات من ذوات الدم الحار خاصة عن طريقى الفم والجلد .

أيضا تمتاز بعدم ثباتها فتحللها الضوئى (Photolysis) والحرارى والمائى خاصة بين حبيبات التربة والأنسجة النباتية يؤدى بدوره لإنخفاض أثرها المتبقى (Short Residual effect) مما يقلل من خطورة درجة سميتها .

وتنهار حيويا (Biotransformation : Metabolism) بالكائنات الحية الدقيقة والنبات إلى حمض داى ثيوكارباميك والذى يتفاعل بدوره مع المعادن الحيوية بالجسم كما سبق أو مجاميع الثيولو أو الكبريت أو السلفهيدريل (-SH) بالإنزيمات ، وغالبا ما تنهار مشتقاته فى مواجهة الظروف البيئية (Environmental conditions) خلال شهر ونصف ، جدول رقم (١٥-٥) .

كما يؤدى طهى (تسخين) المنتجات الغذائية المحتوية على متبقياتها إلى مكونات متطايرة مثل ثاني كبريتيد الكربون (CS_2) وداى هيدروجين سلفيد (H_2S) وداى ميثيل أمين وإثيلين ثيويوريا و الأخيرة مركب ثابت وتنهار فقط بتعرضه لعوامل التحلل الضوئى .

جدول رقم (٥-١٥):أمثلة لبعض أفراد عائلة مشتقات حمض داي ثيو كارباميك الشائعة الإستخدام

المركب و تركيبه البنائي	معايير السمية	أثره المتبقي و التراكمي
زينب : دايثين Zineb : Dithan Zink ethylene bis di thio carbamate $H_2C-NH-C(=S)-S$ / $H_2C-NH-C(=S)-S$ — Zn	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٨٥٠ مللج/كج له تأثيرلامس ويسبب حساسية في الجلد (allergic- asthmatic) ومثبط عكسي للإنزيم و تأثير مطفر(Mutagenic) و تشوهي للجنين (Embryotoxic) الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٥ الحد المسموح به في المنتجات الغذائية ٠,٦ و الحبوب ١,٠ يذوب بالماء بمعدل ١٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية خاصة البيريدين ينهار بالوسط الحامضي إلى CS_2	أثره المتبقي طويل
فابام : ميثام Vapam : Metham : Karbation Sod. –N- methyl di thio carbamate $CH_3NH—C(=S)—SNa$	سميته متوسطة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٤٥٠ مللج/كج له تأثيرلامس ومثبط عكسي للإنزيم و له سمية جلدية و مزمنة ضعيفة وله فعل ملهب على الأغشية المخاطية . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٠٥ يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون و يذوب في الماء بمعدل ٧٢٢٠٠٠ جزء في المليون معظم المذيبات العضوية يتحلل وينهار مائيا إلى CH3-NCS	أثره المتبقي ضعيف

أثره المتبقي و التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه البنائي
أثره المتبقي متوسط	سميته متوسطة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٦٦ مللج/كج له تأثيرلامس ومثبط عكسي للإنزيم و تأثير مطفر (Mutagenic) الحد المسموح بتناوله يوميا ADI الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz يذوب بقلة في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية	ثيوكارب : لارفن Thiocarb : Larvin N,N-[thio bis(methyl thio) carbonyl] bis bis dithio carbamethanimido dithioate
أثره المتبقي ضعيف	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٨٥٠٠ مللج/كج له تأثيرلامس ومثبط عكسي للإنزيم . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz . لا يذوب في الماء و يذوب في بعض المذيبات العضوية غير ثابت بالمحاليل القلوية و الحامضية	أنتراكول : بروبيونيب Antracol : Propioneb
أثره المتبقي طويل وله فعل تراكمي	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٨٦٥ مللج/كج له تأثيرلامس ومثبط عكسي للإنزيم و له سمية جلدية (Dermatitis) . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٥ . مستوي الأمان له في المواد الغذائية صفر يذوب في الماء بمعدل ٣٠ مللج/لتر و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا في الوسط الحامضي اكثر من القلويكما ينهار بالعوامل المؤكسده إلى حمض كبريتيك و ثاني أكسيد الكربون ويتحول بالوسط القلوي إلى تترامثيل ثيورام داي سلفيد ثم إلى داي ميثيل داي ثيو كربامات	ثيرام :أراسان Thiram : Arasan Bis-(dimethyl thio carbamoyl)disulfide $(CH_3)_2N-\overset{S}{C}-S-S-\overset{S}{C}-N(CH_3)_2$

كما تتميز هذه المشتقات بدرجة من التراكم الحيـــوى (Bioaccumulation) الخفيفة كما أن لبعض أفرادها تأثير توالدي أو تبرعمي (Blastomogenic)

ويؤدى إستبدال ذرة الهيدروجين المتصلة بكبريت الحمــــض بعنصـــر معدنى كالزنك أو الحديد أو النحاس أو الزئبق أو الصوديوم تتكون مشـــتقات لها صفات طبيعية معينة (تتوقف الطبع على التركيبة البنائيـــة للجزيئـــى) أو بأصول عضوية (كالميثيل والإيثيل والبروبيل ...... تنتـــج مركبـــات فعالـــة كسموم فطرية (Fungicides) لها تأثير لامس قوى على البكتريا كسموم بكتيرية أيضا (Bactericides) .

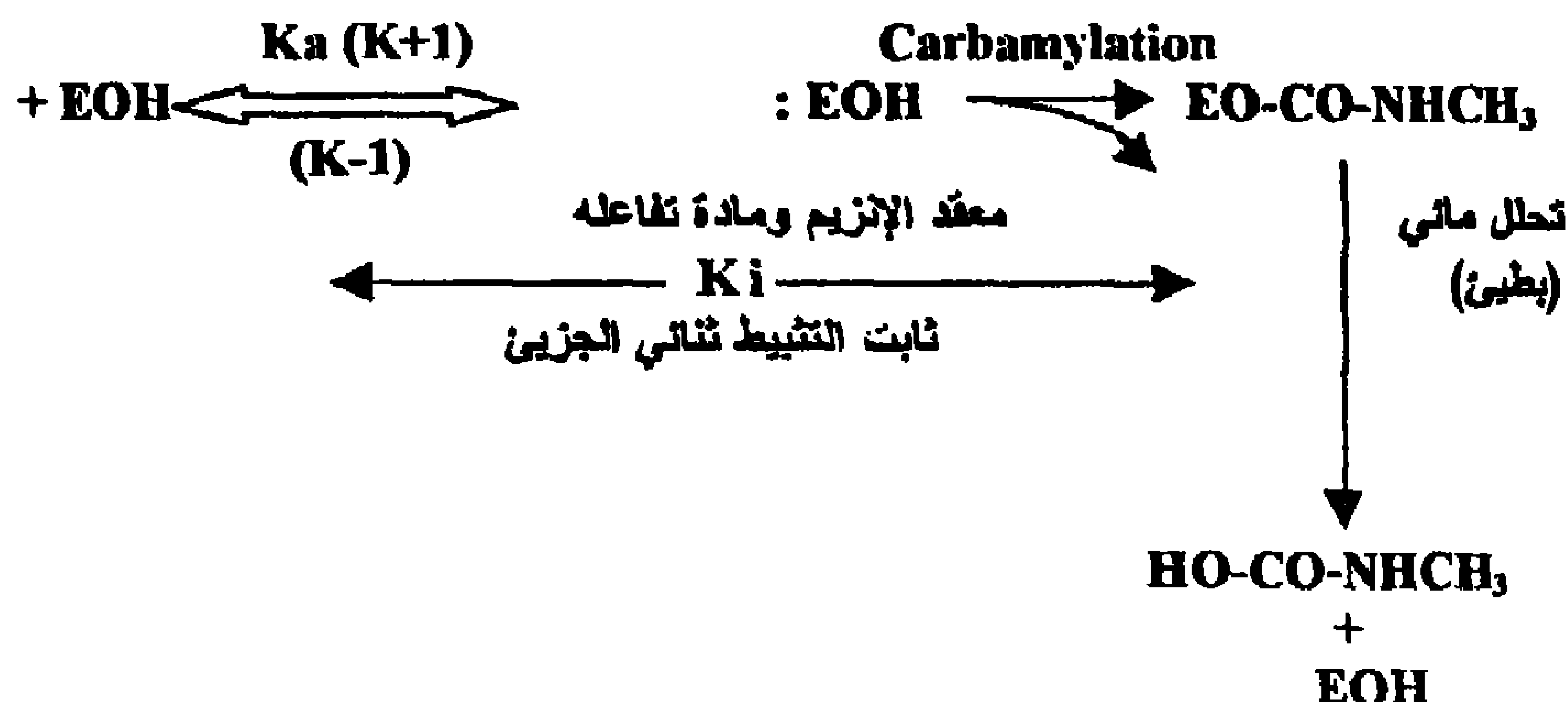
ويلاحظ أن فاعليتها البيولوجية للفطريات تختلف بـــإختلاف التركيبـــة البنائية للجزيئى فتبعا لتصميم هذه التركيبة تتفاوت قتلها لنوع فطر عن آخـــر حيث أن بعض الفطريات تحتوى فى تركيبها على بعض الأحماض الأمينيـــة أو المواد الضرورية للنمو تعمل كمواد مضادة لسمية هـــذه المركبـــات وقـــد تؤدى لهدمه ولكن وبصفة عامة فإن النشاط أو الفاعلية البيولوجية (الســمية) لأفرادها كمشتقات لحمض الداى ثيو كرباميك تتوقف أساسا علـــى وجودهـــا بصورة قابلة للتأين .

ميكانيكية (آلية) فعلها (Mechanism (Mode) of Action)

ويمكن التوقع (Anticipate) بأن النشاط التثبيطـــى العـــالى للإســـترات الكرباماتية العضوية لإنزيم الأستيل كولين استيريز والـــذى يحـــدث نتيجـــة تداخلات هيدروفوبية (Hydrophobic Interaction) لتكوين المعقد من الإنزيـــم - جزيئى المثبط الكرباماتى (Enzyme Carbamate Inhibitor Complex) فهى مركبات ذات ميل (Affinity : $Ka = K_{+1} / K_{-1}$) منخفض حيث أن تكوين المعقـــد يكـــون متصل :

فتحدث عملية كربمة للإنزيم (Carbamylation) بتفاعل الجزيئى وإرتباطـــه مع مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإسترانى للإنزيم من خلال عملية كربمة وتكون النتيجة تكون جزيئى إنزيمـــى مكريـــم (Carbamylated Enzyme) ويمثلها ثابت معدل كربمة هو (Carbamylation constant :Kc) وعنـــد حدوث عملية تحليـــل مـــائى بعـــد ذلـــك تحـــدث عمليـــة إزالـــة الكربمـــة (Decarbamylation) بمعدل ثابت تفاعل إزالة كربمة هو (K3) فينفرد الإنزيـــم

حر مرة أخرى ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التوضيحية التالية ، شــكل رقــم (١٥-١) :

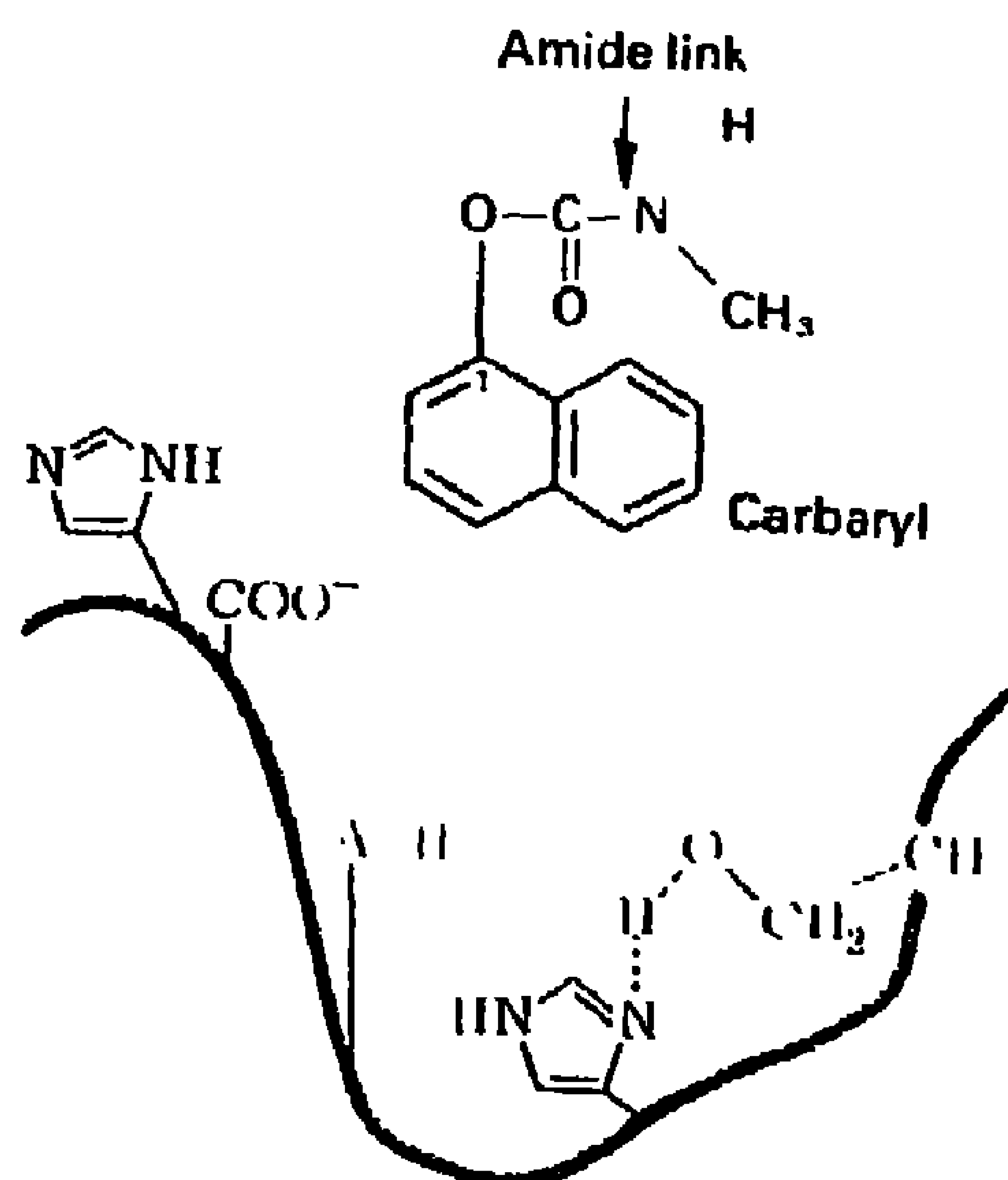


شكل رقم (١٥-١) :خطوات آلية فعل السموم الكرباماتية

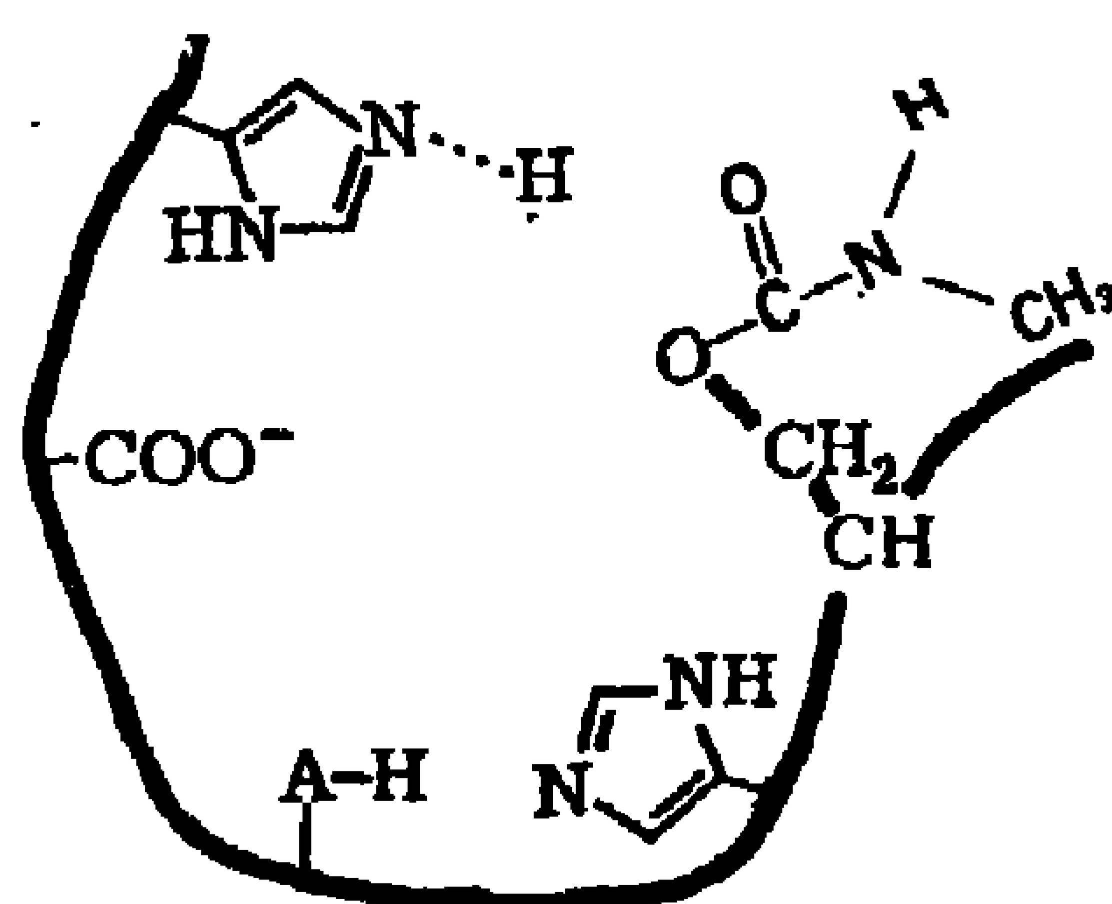
ويلاحظ أن تفاعل الكربمة تفاعل عكسى (Reversible reaction) وذلــك بخلاف الحال مع السموم الفوسفورية العضوية و التي كـــان تفـــاعل غــير عكسى (Irreversible reaction) وهنا يتمكن الإنزيم من إستعادة نشاطه مـــرة أخرى حيث يكون إرتباط جزيئى السم الكربامـــاتى بـــالموقعين الإســتراتى والأنيونى معا (فى حين يكون بالسموم و الملوثات الفوســفورية العضويــة يهاجم الموقع الإستراتى فقط حيث يعمل الموقع الأنيونى على تحديد نوعيــة المواد المهاجمة وهنا يكون معدل تكوين الإنزيم المكربم (EC) ، شــكل رقــم (١٥-٢) .

$$(EC)K_3 - (ECX)\ K_2 = d(EC)/\ dt$$

حيث أمكن إشتقاق المعادلة التوضيحية السابقة وكما اشتقت المعـــادلات السابقة من قبل وإن الإختلافات هنا هو الثابت k_3 (خطوة إزالـــة الاســتلة الكربمة) وتكون المعادلة التجريبية هى:



(Enzyme – Carbamate Inhibitor Complex) معقد الإنزيم و المثبط الكرباماتي



(Carbamylated enzyme) الإنزيم المكربم

<u>شكل رقم (١٥-٢)</u> : رسم توضيحى بين خطوات تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيريز بمركب كارباماتى عضوى

لن $K_3 + -t[K_2 / (I) / Kd + 1] = Vss\text{-}V / Vss\text{-}V.$

و لا تعتمد قيمة (Vss) علي الوقت طالما وصل التفاعل للحالة الثابتة (Steady state) وهنا تكون ثابتة لأى قيمة من قيم (I) قبل الوصول للحالة الثابتة فإذا كانت (K_3) أقل بكثير من (K_2) فإن (Vss) سوف تكون صغيرة جدا .

وبالأخذ في الإعتبار (Vo) والقيم الخاصة ب ύ والتى غالبا ما تكون أو % من .ύ وبفرض أن $Vss : K_3$ صغيرة جدا وتهمل فإن المعادلة السابقة تختصر للمعادلة التالية :

$P =$ لن $[V \div Vo] / T = K_2 \div [I/Kd + 1]$

وهذه الحالة تتعلق عمليا بكل السموم الفوسفورية والكرباماتية المثبطة والتى لها قيم (Ki) أكبر من ١٠ $^{-٤}$ مول $^{-١}$ / دقيقة $^{-١}$ / ٢٥°م .

وفى كثير من التجارب و مع الأخذ فى الإعتبار إستخدام الحالة الثابتة بحيث [I] << Kd و

$K_2 (I / K_d + 1)$ وهنا [I]Ki و بإستبدال Ki بالمقطع Kd / Ki نحصل على المعادلة التالية :

$Y =$ لن $Vss\text{-}V./Vss\text{-}V = K_3 + Ki (I) t -$

حيث $Y : y/t = - Ks + Ki [I]$

وبتوقيع قيم y / t مقابل [I] نحصل على خط مستقيم ، ميلـه = -Ki وقاطعة هو K_3

وهذه المعادلة تعطى K_3 , Ki حيث تقدير قيمة K_3 بتخفيف المثبط ثـم يقاس معدل الإسترجاع:

معدل الإسترجاع (Regeneration) = $d(EC)/dt = [EC]K_3$

إذن $tK3 =$ لن $V\text{-}V. / ύ - V.$

حيث : .ύ هى السرعة قبل التثبيط

ύ : هى السرعة عند بداية الإسترجاع

V : هى السرعة عند الإسترجاع فى اللحظة (t)

وبتوقيع قيم لن (V.- ύ / V.- ύ) مقابل الزمن (t) تحصل علـــى خـط مستقيم ميلة – K_3 وعند هذه الحالة الثابتة تكون $d\,(EC/dt)$ = صفر

$$[EC]K_3 = [ECX]\,K_2$$

$$K_2/K_3 + (K_2/K_3)(I/Kd) = Vss / Vss\text{-}Vo$$

وبتوقيع قيم Vss (Vss-Vo) مقابل 1 / [I] نحصل على خط مستقيم والقاطع 1 / [I] الذى يعطى – (Kd /1)

ولإستخدام المعادلة السابقة بالتجارب فإن قيمة [I] يجب وأن يقل (Kd) ومعدل K_2/K_3 ولا يجب و أن يكون صغير للغاية وهـــذه الظـــروف تكـــون مناسبة للعديد من المثبطات .

ومعدل تحليل السموم الكرباماتية غير مرتبط بقيمة التثبيط (I_{50}) رغـــم كونها تتميز بثبات عالي ونشاط متبقي لكنها عكســـية مـــن حيـــث تفاعلـــها وتثبيطها لجزيئى الإنزيم الذى يتمكن من فك الإرتباط مرة أخرى وإســـتعادة نشاطه بدرجة أكبر وأسرع عما بالسموم الفوسفورية العضوية حيث تســـتمر فترة نصف العمر بها عدة دقائق بينما بالسموم الفوسفورية تصل لعدة أيام .

كذلك فإن ثابت معدل إزالة الكربمة (Decarbamylation) يســـتغرق وقـــت قصير (دقائق) علاوة على أن درجة المواتمة أو الميل ليست كبيرة حيـــث تتوقف فقط على النواة الكرباماتية وليس على الجزء الإضافى (Rest part) كما بالسموم الفوسفورية العضوية .

وهناك أراء تشير لعدم حدوث عملية كربمة للإنزيم أى أن التثبيـــط لا يعتمد على وجود إنزيم مكربم وعملية التثبيط ما هي إلا تكوين معقـــد بيـــن الإنزيم والمثبط لإرتباطها بروابط إلكتروستاتيكية وقوى فان درفالس وبالتالى فهو تثبيط عكسى تنافسى يعتمد على المعقد المتكون لذا يتحلل المثبط بســـرعة عالية وكلما زاد التركيز زادت السمية .

وتعد قيمة الميل (Ka) هى القوة الأولى لتقدير جهد التثبيط للإســـترات الكرباماتية وطالما أن خطوة الكربمة (Kc) تعتمد لحد كبير على المواتمة فـإن عملية الكربمة تحدث بثابت معدل أســـرع مـــن المركبـــات ذات المواتمـــة المنخفضة (Ka) للإنزيم .

ويلاحظ أن قيمة ثابت معدل الفسفرة (K_2) مـــع الســـموم الفوســـفورية متوسطة السرعة (٣٠/ دقيقة) أما قيمة ثابت معدل إزالة الفسفرة (K_3) فـــهى بطيئة لأبعد حد و بالتبعية يتراكم الإنزيم المفسفر (EOP) وقيـــم K_1 , K_{-1} , K_2 وتكون تحت المستويات العادية العملية فإن المعقد للإنزيم والمثبـــط(EOHPx) لن يكون موجود .

أما بالنسبة للسموم الكرباماتية فإن ثابت الكربمة (K_2) أكثر بطيء من السموم الفوسفورية (١/دقيقة) بالطبع فيبلغ (٠,٠٥ / د) وأيضا ثابت الموائمة (Ka) بطيئ وهذه القيم تؤدى لوجود مستويات قليلة من المعقد (EOH.Cx) ومستويات عالية من الإنزيم المكربم (EOC) تحت الظروف العملية ولكن أيضا إذا كان واحد منهم فى أى مرحلة من مراحل التفاعل زال المثبط (وليكن بالديالسيس) أو بالتخفيف العالى أو بالإمرار على السيفادكس فان الإنزيم يستعيد نشاطه بإنعكاس المعقد أو جزء منه وفى جزء آخر بواسطة إزالة الكربمة (K_3) والتى تساوى كما سبق (٠,٠٥ /د) وعليه يمكن حساب فترة نصف الحياة للكربمة وهى ٤٠ دقيقة حتى يتكربم كل الإنزيم وعليه يستعيد نشاطه فى عدة ساعات بالدياليسيس وعليه :

أ- من الطبيعى أن نجد أن بعض جزيئات من الإنزيم المثبط فى صورة (EOH – Cx) العكسية وبعض جزيئات الأنزيم المكربم تكون فى صورة (EOC) ولكونه يوجد فى صورة عكسية فإن تقدير التثبيط سوف يعتمد على تركيز المادة الأساسية للتفاعل المستخدمة فى التقدير وميلها للإنزيم فإذا أستخدمت مادة التفاعل لها ميل هائل كالأستيل كولين عند تركيز لحظى عالى $١٠^{-٢}$ مولر فإنه يمكن وأن تستعيد كل جزيئات الإنزيم فى المعقد المثبط (EOH. Cx) وعليه ينعكس التثبيط وذلك راجع إلى جزيئات (EOC) أما إذا أستخدمت تركيزات منخفضة $١٠^{-٥}$ مولر من مادة تفاعل ذات ميل عالى مثل خلات إندوفينيل فإن كل الجزيئات المكربمة (EOC) وكثير من جزيئات معقد الإنزيم والمثبط سوف تتورع للتثبيط الملاحظ .

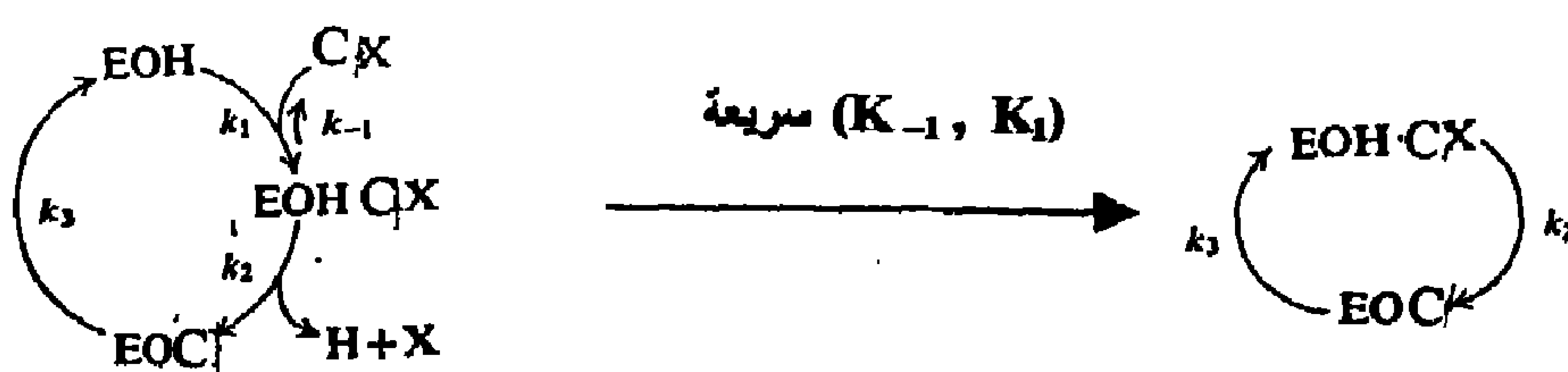
ومن خلال هذه المناقشة يجب التذكر بأن الإنزيم المكربم يتميز عن الصورة المنعكسة (EOH . Cx) حيث أن الإنزيم المكربم (EOC) لا يحدث لها إزالة بالتحليل المائى ليعطى زيادة فى الإنزيم الأساسى ، ولذا فالإنزيم المكربم (تفاعل المكربمة) يظهر على أنه عكسي من وجهة النظر الإنزيمية و طالما أنه غير عكسي من وجهة النظر هذه فإنه يكسر فى هذه الخطوة .

ب- وبالرغم من أن السموم الكرباماتية تشارك مع المثبطات العكسية لحساسية الدياليسيس وأن تركيز مادة التفاعل المستخدم فإن الإختلاف

هنا يكون فى كون التفاعل مع الكربامات متطور وينمو مع الوقت وهـــذه الطبيعة المتطورة مقيدة بعاملين :

- تكوين الإنزيم المكربم (EOC) والذى يشير لإعتمادة علـــى الوقـــت فـــإذا أستخدم تركيز منخفض من مادة التفاعل الأساسية فـــإن وجـــود المعقـــد (EOH . Cx) يمكن تتبعة فهذا المعقد العكسى المتكون وغالبا لحظى يعنـــى أن (K_1) تكون سريعة لدرجة عدم إمكانية قياسها بينما (K_2) يمكن قياسها.
- لأن قياس قابت معدل التثبيط الكلى (K_2) نادر ما يواجهه بسبب عـــاملين حيث لحظة إضافة مادة التفاعل تعالج بواقعيـــة إعاقـــة تكويـــن المعقـــد (EOH.Cx)) المتكون فيبدأ الإنزيم فى الإستعادة بإزالة الكربمة وفى حالـــة إزالة الكربمة (K_3) التى فترة نصف حياتها ٤٠ دقيقة فإنه فـــى خمـــس دقائق فإن ٩٠% من الإنزيم المكربم تزال كربمته .

ت- والعامل الثاني هي خطوة الكربمة الكلية لا تحدث من الوجهة العمليـة ولشرح هذه النقطة سوف تعتبر الحالة التى تكون عندها تركـــيز المثبـــط أكثر تركيزا (١٠٠ مرة) عند (Ka) وعليه فبمجرد حدوث إزالة الكربمـة فإن الإنزيم (EOH) ينتج ونحصل على تفاعل حلقي وتحت هذه الظـروف المفروضة فإن (K_{-1} , K_1) تكون سريعة لدرجة يهمل معها الإنزيم (EOH) ويصبح هذا النظام مستقر (Settler down) كما بالشكل التالي رقم (١٥-٣).



شكل رقم (١٥-٣) : نظام ثوابت آلية الكربمة

وعند تساوى المعدلات الحقيقة $K_3 = K_2$

$$(EOC)\, K_3 = K_2\, (EOH\,.\,Cx)$$

وعمليا وجد أن $(K_3)\, 20 = (K_2)$

وعليه فالحالة الثابتة يصل إليها عندما تكون :

$$(EOH\,.\,CX)20 = (EOC)$$

وهذا هو ما يكون عند حوالى ٩٥% من الإنزيم المكربم و ٥% من الإنزيم فى صورة عكسية وعليه فالبرغم من أن الفوسفات العضوية تثبط الإنزيم بالكامل لأن (K_3) تكون أكثر بطىء . والتنشيط الكرباماتى والمقاس بطريقة تركيز مادة التفاعل الأساسية العالى لدرجة أن معقد الإنزيم و مادة تفاعله (EOH – Cx) تنعكس و لا يكمل سيرة وليس من الصحيح قول ذلك فهذا الموقف يمثل أتزان بين المثبيط والإنزيم ويمثل حالة أتزان ثابتة أصلية لأن الكربامات تخزن تتدريجيا وإذا كان التفاعل يشجع ليستمر أطول فإن كل الكربامات سوف تخرب وتفوق كل جزيئات الإنزيم .

وبتحليل الإنحدار لمجموعة إستبدالات مركب فينيل ميثيل كربامات تم الحصول على المعادلة التالية للنشاط المضاد للإنزيم بالإستبدال فى الوضع بارا والذى أعطى أحسن توقيع للنتائج :

	n	s	r
للإستبدال أورثو:			
لو ١/I_{50} = ٣,٨٩٥ Es + ٢,٧٩٩ π + ٤,٢٤٦ δ + ٢,٥٤٢	٧	٠,٤٩٤	٠,٩٦٢
للإستبدال ميتا :			
لو ١/I_{50} = ٣,٨٩٥ Es + ٠,٧١٤ π + ١,٤٠٥ δ + ٤,٦١٨	٣٠	٠,٥٠٨	٠,٨٤٥
للإستبدال بارا :			
لو ١/I_{50} = ٣,٨٩٥ Es + ٠,٧١٤ π + ٠,٨٦٨ δ + ٤,٤٨٦	٢٣	٠,٣٩٩	٠,٨٣٩

وتظهر المعادلات الإرتباط الهيدروفوبى (π) والنشاط الكيميائى الإليكترونى (δ) يلعبا دورهما الكبير فى التثبيط حيث كان تأثير الإرتباط الهيدروفوبى أكثر معنوية عن التأثير الإليكترونى ومن هنا تتبين لنا أهمية النشاط والإرتباط الهيدروفوبى فى تثبيط الإنزيم .

- ففى حالة الإستبدال بالوضع أورثو : فإن التأثير الفراغى (E S) يعزى

إليه التثبيط كذلك وجد التأثير الهيدروفوبى أكثر معنوية عن التأثير الإليكتروني وبذا يكون التداخل الهيدروفوبى أهم من النشاط الكيميائى فى التثبيط .

- ففى حالة الإستبدال بالوضع ميتا و بارا: وتشير بأن الإستبدال بالحلقة والمؤدى لإنفراد إليكترونات للجزيئى (أى الأستبدال الذى يخفض نشاط التفاعل يؤدى لزيادة النشاط المناهض للإنزيم .

وبالتحليل المتتابع لإستبدال وحيد للمشتق ميتا و بارا ثم تحليلها معا فأعطت العلاقة :

لو $1/I_{50}$ = ٠,٦٥ π _ ٠,٩٥ δ + ١ x ٣,٥٠   n ٥٣   s ٠,٤١٥   r ٠,٨١٣

حيث (χ) هى الموضع و القيمة ١,٠ ترجع للمشابه ميتا ، والقيمة صفر ترجع للمشابه بارا فوجد أن (π) أكثر معنوية عن (δ) ، لذا فالمشتقات الإستبدالية ميتا تبلغ ١٥ ضعف بارا و هو ما يشير لأهمية الإرتباط الهيدروفوبى .

والجدول التالى بين ثوابث حركية (كينيتيكية) السموم الكرباماتية وبفحصها يمكن القول بأن ثابت معدل التثبيط (K_I) تقيس الجهد المناهض للإنزيم ويتم إستنتاجها من قيمة ثابتي الموائمة والكربمة (Ka , K_2) ، أما ثابت الموائمة (Ka) فيقيس مساهمة الميل فى التفاعل (مدى العكسية) و ثابت الكربمة (K_2) يقيس مدى مساهمة الكربمة وبوضوح فإن الإختلاف فى الجهد يرجع بالطبع للإختلافات فى الميل فقيمة (K_2) تكون مماثلة وكل هذه الملاحظات تحسب لصالح الموقف وهو أن المواد المكربمة وتأثيرات الإستبدالات المختلفة فقط هى المؤثرة على ثابت الميل (Ka) وليست قدرة الكربمة وهو ما يشرح بوضوح لماذا بيانات الإستبدال تبدو مساندة لوجهه النظر بأن تكوين المعقد هو ميكانيكية التثبيط كما موضح بالجدول التالى رقم (١٥-٦) .

جدول رقم (١٥-٦) : بعض الثوابت لمركب ميثيل و داى ميثيل فينيل كربامات كمثبطات لإنزيم كرات الدم الحمراء (بوفين)/ ٣٨°م

الإستبدال في الموضع أورثو	Ka/K₂= Ki د ^-١ مول ^-١	Ka	K₂ د ^-١
فينيل ميثيل كارياميت	٥,٤ x ١٠^٢	٣,٩ x ١٠^٢	١,٦
٣و٥-داي أيزو بروبيل فينيل	٤,١ x ١٠^٥	٣,٤ x ١٠^-٦	١,٤
أيزو بروبكس فينيل	١,١ x ١٠^-٥	١,٥ x ١٠^-٥	١,٠٥
٤-ميثيل ثيو -٣و٥-داي ميثيل فينيل	١,٩ x ١٠^٥	٦,٧ x ١٠^-٥	١,٢
كارباريل	١,٣ x ١٠^-٥	١,١ x ١٠^-٥	١,٣
فينيل داي ميثيل كاريامات	١,٥ x ١٠^٢	١,٥ x ١٠^-٣	٠,٢٢
٣و٥-داي أيزو بروبيل فينيل	١,٣ x ١٠^-٤	٥,٨ x ١٠^-٥	٠,٧٥
١-نافثيل (كارباريل)	٢,٦ x ١٠^-٤	٩,٣ x ١٠^-٥	٢,٤
١-أيزو بروبيل-٣-ميثيل -٥-بيرازوليل (أيزولات)	١,٦ x ١٠^-٥	٨ x ١٠^-٦	١,٣

وبالرغم من أن الإختلافات فى مقدرة المعقد تحسب للإختلاف فى الجهد وتحت تأثير ظروف التجربة فإن الصورة الوحيدة للمعقد تتبع الإنزيم المكربم لأن صيغة المعقد تنعكس بواسطة زيادة ضخمة فى مادة التفاعل المستخدمة باستخدام تركيزات منخفضة من مادة التفاعل (١٠^-٥ مولر) يمكن تتبع الصيغة المحددة بسهولة ويمكن ان تكون نسبتها المئوية كبيرة من التثبيط الكلى :

فالصورة المعقدة + الإنزيم المكربم تحت ظروف مناسبة مع إستخدام تركيز مثبط (Ka) فإن ١,١ × ١٠^-٥ مول من الكارباريل (الجدول السابق) وهنا ولعدة ثوانى فإن ٥٠ % من الإنزيم تكون معقد وكمية قليلة تتكربم .

ويمكن لأحد أن يحاور بأنه لو لم يمكن قياس المعقد المتكون وأنه تحت ظروف معينة كإستخدام تركيزات من المثبط أقل من (ka) أو تزيد قليلا

فلماذا لا تهمل وتقبل النظرية: بأن تتفاعل الكربامات العضوية مع الإنزيم بتفاعل ثنائى الجزيئى :



$$EOH + P\chi \longrightarrow EOP + H^{+} + X^{-}$$

حيث أهملت المعقد المتكون وكانت فى هذه الوقت كافيه لشرح العوامل المؤثرة على التثبيط الإنزيمي . ومن المهم هنا معرفة المماكن الصحيح مع التحلل المائى القلوي للفوسفات العضوية والكربامات العضوية



$$Cx \xrightarrow{OH} xOH + C^{-}$$

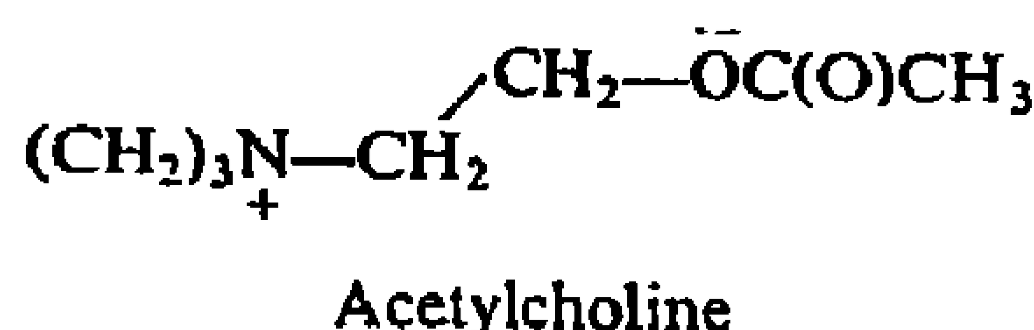
وكثير من الإختلافات فى المركب Cx مثل طبيعة المجموعة (x) والتى لها تأثيرها على المعادلتين السابقتين مباشرة ، كما أظهر ذلك العالم Aldridge فالمعادلة السابقة تفاعل إستبدالي نيوكليوفيلى فإذا أعتبرت مجموعة الهيدروكسيل (OH) مادة متفاعلة أو تفاعل إليكتروفيلى فأنها ستكون ملائمة للجدول السابق ، وبالتالى فإستبدالها بإستبدال إليكتروفيلى فإنه يسرع المعادلة الأخيرة وسيكون لها نفس التأثير .

والأجابة ستكون هنا أنه تحت نفس هذه الظروف يمكن لأى واحد تجاهلها فهذه النظرية تعمل تتبعات متطورة غير دقيقة للتتبع عندما يزيد تركيز المثبط فهى تتبع فى أى وقت بأنه يمكن لأى فرد أن يشك فى تركيز المثبط (CX) أو الشك فى معدل تكوين الإنزيم المكربم (EOC) لأن هذا المعدل يحصل عليه بواسطة K (EOH) (CX) ، وعلى النقيض فالنظرية الأولي تظهر بأنه بمجرد ما يصل تركيز المثبط لاعلى من (Ka) فطبيعيا كل الإنزيم (EOH) تختفى وترتبط بالمعقد فى الصورة (EOH . Cx) لأن معدل تكوين (EOC) لا يمكن وأن يزيد مطلقا عن K_2 (EOH.Cx) ومضاعفة تركيز المثبط ليس له تأثير على معدل التثبيط .

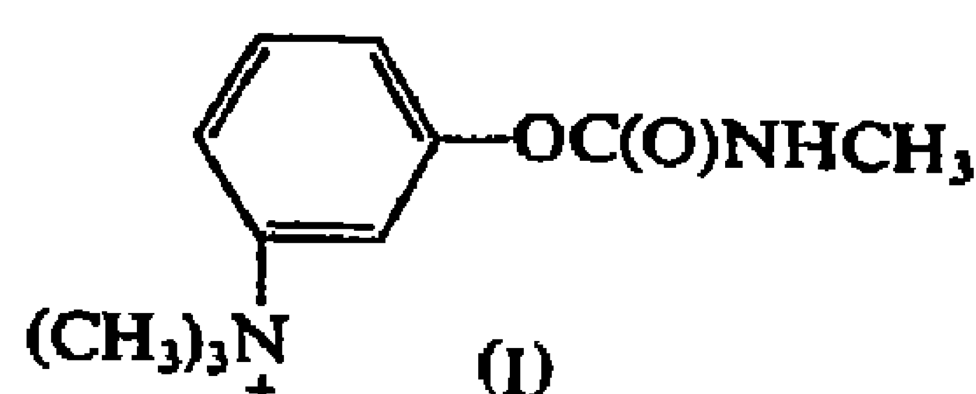
ودعنا الأن وبإختصار نعتبر أن العلاقة بين التركيب الكيميائى للكربامات ونشاطها المناهض للإنزيم والتى تتضمن عمل الباحثين فوكوتو و ميتكالف (Fukuto & Metcalf) حيث أصبح من الواضح وببساطة أن القيمة النسبية : ثابت معدل تفاعل التثبيط (K I) و معدل ثابت التفاعل ولأن الميل

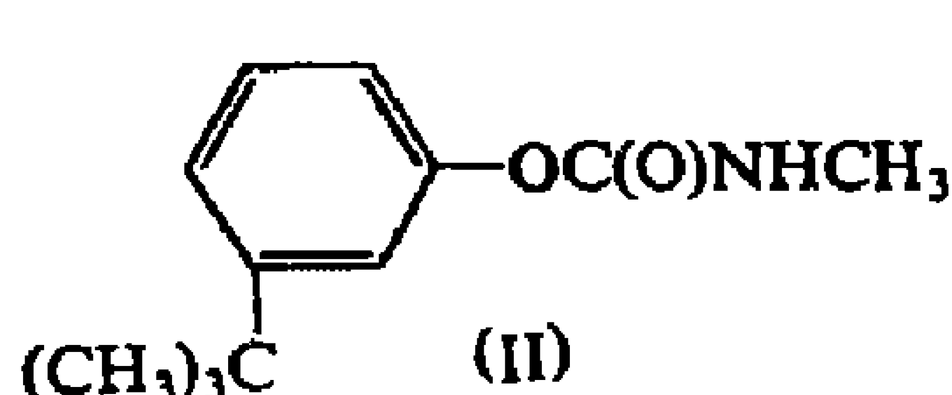
وبينما هى أحدى المكونات الوحيدة للمعدل (Ki) ، فالمتغير الأولى فى الاختلاف فى ثابت معدل التثبيط (ki) هو استخدامهم المناسب وبالرغم و حقيقة الإنزيم المثبط والذى لوحظ فى الصورة المكربمة وليست المعقد (EOH Cx) . كما أقترح فى مصطلح الميل حيث يمكن تلخيص ما أشار إليه ، فالنتائج الكلية كانت قريبة من التوقيع الغير مكمل أو متمم للكرباميت للإنزيم هو الإحتياجات السائدة للتفاعل المضاد للإنزيم أكثر من العوامل الإليكترونية والتى هى أكثر أهمية بالنسبة للفوسفات العضوية عن أهمية العوامل الفراغية.

فالشكل الأمثل يظهر قريب للأستيل كولين ، وطالما كون الأيونية المناهضة للإنزيم ليست مبيدات آفات (Pesticides) فإن المماكنات القريبة من الاستيل كولين مثل المركب (١) وهو مناهض قوي للإنزيم ولكن ليس مبيد أما المركب (٢) ليس مثبط جيد للإنزيم لكنه أقوى ٥٠٠ مرة عن المركب الغير مستبدل ولكن ليس له نشاط آبادى :



Acetylcholine





فمن الواضح أنه بالرغم من غياب إحتمالات الربط الكولمبية (Coulombic) بالمركب الثانى (٢) فإن الفراغنة متماثلة مع الأستيل كولين والتى تساعد فى إنتاج مناهضة قوية للإنزيم والمحتملة لأن القوى الهيدروفوبيه لها أهميتها فى إرتباط المجاميع مثل [$-N^{+}(CH3)3$] , [-C(CH3)3] للموقع الأنيونى .

والتتابع لأهمية هذه القوى هو :

- **ففى حالة الميثيل فينيل كرباميت تتألكل عند أى موقع وترتيب إجتيازها هو**

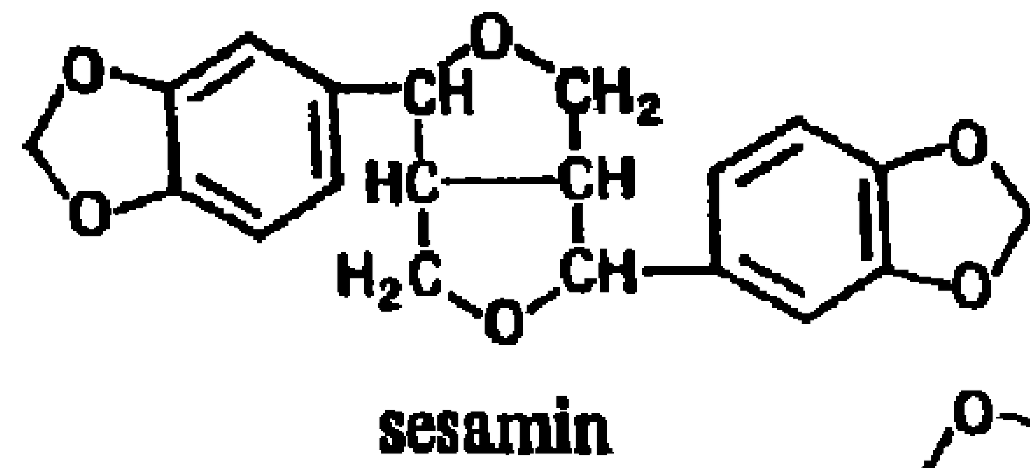
ترت بيوتيل = أيسوبروبيل > ايثيل> ميثيل > غيرمستبدل

وفي آية مركبات فإن الإستبدال ميتا يكون الأمثل من حيث مكان الإســـتبدال خاصة للمركبات ذات الجهد فمشتقات الأيزو بروبيل حيث يكون معدل الفعـل المناهض للإنزيم صفر : ١ ، 1 P.200 m

- وعلى النقيض فعند إحلال الألكوكسي الفينيل محل الألكيل فإن الموضـــع أورثو يكون الأمثل وبالنسبة لمشتقات الأيزربروبيل فإن الإحلال أورثـــو يكون ١٤٥ ، ميتايكون (١٠) وبارا يكون (١) وهذا متوقع إذا مـــا كـــان محل الأرتباط لجزء الألكيل في الألكوكسي في الموضع ميتا للكارباريل.
- والإنزيم المكربم سريع الإستعادة التلقائية :الإستشفاء (Recovery) عندمـــا تكون (x) مجموعة بارا نيترو ، وعليه فمن الأهمية بمكان هـــو ثبـــات المركب ليظل بشكل معقد أطول فترة ممكنة ليحدث تأثيره الســـام وكلمـــا زاد تركيز المعقد الإنزيمى المثبط كلما زاد تأثيره السام فجزيئى المركـــب السام يوجد على سطح الإنزيم وكلما طال الزمن وزاد التركـــيز المثبـــط زادت السمية ، حيث ترجع السمية لمحصلة عاملين :

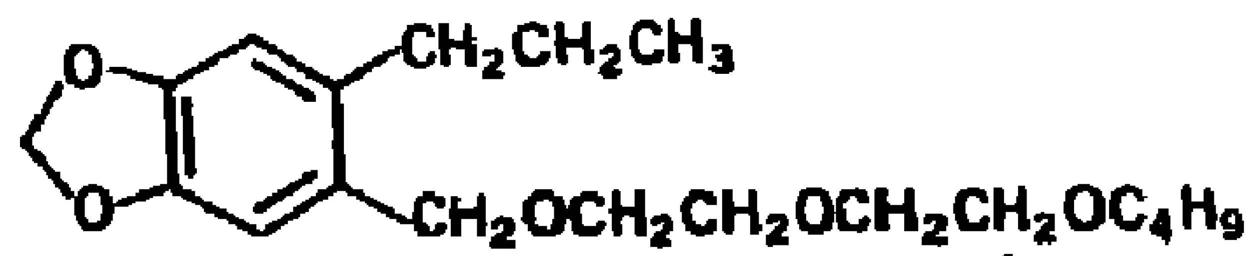
أ-نشاط جزيئى السم فى تثبيط الانزيم

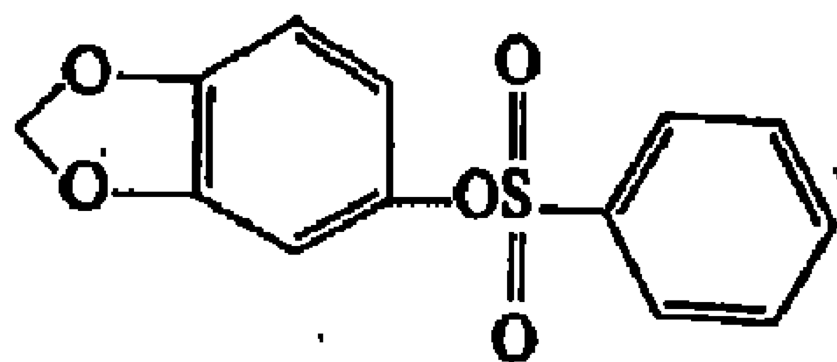
ب-هدم المركب السام بفعل إنزيمات محللـــة بالجســـم (Carbamic esterases) لذا تضاف المنشطات (Synergists) كالبيرونيل بيوتوكسـيد (Piperonyl butoxide) والبيرونيل أيسوم لوقف هدم الجزيئى داخل الجسم وإبطال مفعول نظام فقد السمية .



sesamin

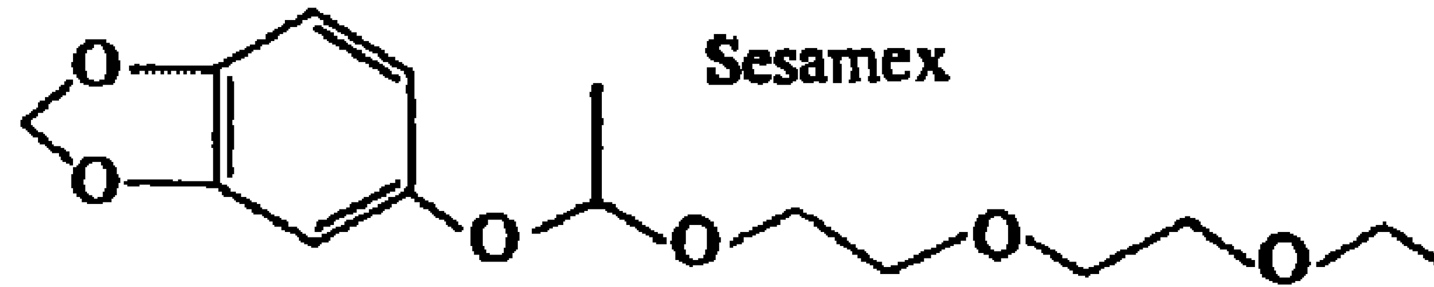
piperonyl butoxide

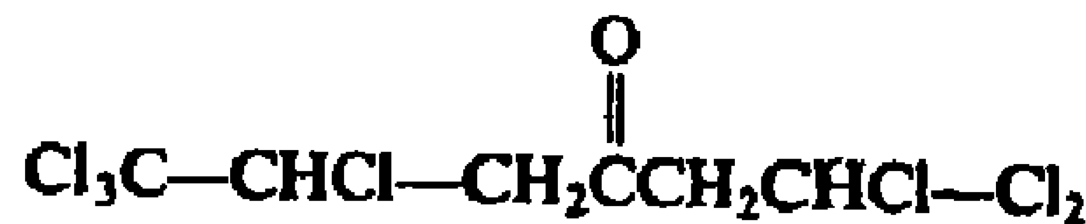




3,4-Methylenedioxyphenyl benzenesulfonate

Sesamex





Octachlorodipropyl ether

وباستخدام معادلة Main لإيجاد ثابت الميل (ka) وثابت الكربمة (K_2) حيث يرى أن التثبيط يعتمد على تكوين المعقد بين الإنزيم والمثبط الكرباميتى المسبب للسمية وهى خطوة بطيئة فى تحولها للصورة المثبطة (EOC) فى حين أن هذه الصورة (إنزيم مفسفر) بالنسبة للسموم الفوسفورية العضوية هى المسببة للسمية . ويعبر Main عن الأتزان الأول بثابت الميل (Ka.) والمعتمد أساسا على الموائمة بعدها يقف أو يكتمل التفاعل عند أى خطوة ويعبرعن ثابت الأتزان الثانى بثابت الكربمة (Carbamylation constant Kc: K_2)

أما العالم Aldridge فيعبر عن جزيئى المركب السام وجزيئى الإنزيم يتحدا ويكونا جزيئى الإنزيم المفسفر بسرعة وذلك بالمرور على الإنزيم المفسفر (EP) وبالتالى لا يهم خطوة الإتزان الأول فعند حساب ثابت الفسفرة (Phosphorylation Constant : Kp : K_2) وجد أنه ليس هو الأساس فى سميته الكربامات ، فمركبات عديدة لها تأثير مختلف فى السمية ولكنها ذات ثابت (K_2) متساوى لأن مجموعة الفينيل تخرج وتبقى نواة الكربامات وعليه فليس لقيمة (K_2) أساس للسمية . فإذا كان الأتزان الأول سريع فيكون للمركب تأثير قوى على الإنزيم ، أما إذا كان بطيء فإن المركب يعتبر ضعيف ، كما أنه لابد من توافر شكل فراغى معين ينتج الموائمة بين جزيئى السم والإنزيم لكى يثبت نفسه جيدا على سطح الإنزيم ، فالمركب سريع الإنحلال والأقل ثبات هو المركب ذو التأثير البطيء من حيث السمية والعكس بالسموم الفوسفورية .

وبما أن: $V: \Delta t / 2.3 \text{ Log } V = [1/K_2 + Ka/K_2] - 1/I$ وبالضرب في i

$[1/K_2 + Ka/K_2]\ I = [\Delta t\ .\ I / 2.3 \text{ Log } V]$ و بما أن $K_2 / Ka = Ki$

$$i\ .\ 1/K_2 + 1/Ka = i/p$$

$$i / K_2 + 1 / Ki = i/p$$

- والسموم الكرباماتية تتفاعل مع الإنزيم بالتثبيط التنافسى والغيرتنافسى وعلى ذلك فثابت التثبيط (Ki) يساوى ثابت الميل (Ka) فى نظرية العالم Main

• وعند دراسة العلاقة بين ثابت التثبيط (ki) وقيمة ثابت هامت (δ) وجد أن :

أ- المجاميع الساحبة للإليكترونات (I -) لها قيمة موجبة (δ^{+}) وقيمته منخفضة لثابت التثبيط (K i)

ب- المجاميع الطاردة للإليكترونات(I +): لها قيمة سالبة (δ^{-}) وقيمته مرتفعة لثابت التثبيط (K i) فيزداد التثبيط .

• وحيث أن ثابت معدل الارتباط (K i) هى ثابت يعتمد على العاملين (E I) (E) (I)



(E) + (I) ⇄ (E I) (Ki / K-i)

وجد أن ثابت معدل التفكك (Dissociotion contant : ki) تساوى :

$$Ki / K\text{-}i = [E] [I] / [EI] = Ki$$

فكلما زادت قيمة Ki كلما زاد التثبيط والعكس صحيح والمعتقد أن الإنزيم المثبط [EI] تتكون مرة واحدة وبسرعة (K1) وتتحلل مرتين :

- مرة إلى [EI] وبسرعة (K_3) .
- مرة إلى [E] [I] وبسرعة (K_2)

وبما أن التفاعل من مرتبة الصفر ، لذا لا يمكن وضعهم بمعادلة واحدة ومن هنا ميخائيلس فى الصورة :

سرعة الاختفاء / سرعة التكوين = $K_2 + K_3 / K_1$

أى أن المعادلة تعتمد على ثابت الأتزان K_2 , K_1(سرعة التفاعل العكسى)

وبما أن $K / K_3 + K_2 = 1 / Km$

إذن $1 / K_2 = 1 / Km$

وعندما تكون سرعة تكوين المعقد عالية أي أن قيمة (K1) كبيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله عالية .

وعندما تكون سرعة تحلل المعقد منخفضة أي أن قيمة (K2) صغيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله منخفضة .

إذن الموائمة (Affinity) = ثابت الميل = 1/Km

والجدول التالى يوضح مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث سمات تثبيط الإنزيم

جدول رقم (١٥-٧): مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية من حيث تثبيط الإنزيم

السموم الفوسفورية العضوية	السموم الكارباماتية العضوية
• تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطىء (ساعات - أيام)	• تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطىء (دقائق)
• العامل المهم فى التنشيط هو إعادة تنشيط ذرة الفوسفور	• العامل المهم فى التثبيط هو فترة تثبيت جزيئى المثبط على سطح الإنزيم
• النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض كبيرة	• النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض منخفضة لزيادة نسبة LD_{50}
• تفاعل الفسفرة غالبا ما يكون غير عكسى	• تفاعل الكربمة غالبا ما يكون عكسى
• التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإسترائى فقط	• التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإسترائى والأنيونى
• لا تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل	• تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل

الباب السادس عشر

العوامل المؤثرة على معدلات الكربمة

العوامل المؤثرة على معدلات الكربمة
(Factors affecting Carbamylation)

ومن الوجهة الخاصة بالشلل (Parallelism) والتى أدت لمقارنـــات بيـــن السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث تثبيطـــها للإنزيـــم ممـــا يجعلنا نتوقع بأن خطوة الكربمة (Carbamylation step) والتى يمثلـــها ثـــابت معدل التفاعل (K_2) سوف يكون لها نفس الحساسية للخواص الإليكتروفيليـــة للإستبدلات كما في حالة الفوسفات وهذه الظـــاهرة درســـت بغـــزارة فـــى مركبات الفينيل كربامات .

وبالرغم من الحقيقة والتى تتصل بالإستبدالات الإليكتروفيلية فى حلقـــة الفينيل تزيد من التحلل المائى القلوى فى الإتجاه المتوقع فن قيم الكربمة (K_2) للمثيل كرباميت تظهر علاقة موجبة بين ثابت هامت (δ) والثـــابت ثنـــائى الجزئى (Ki) و بالتالى ثابت معدل الكربمة (K_2) لأن :

$(Ki) = Kd / K_2$ فى التجارب القصيرة والثابت Kd يكون ثابت .

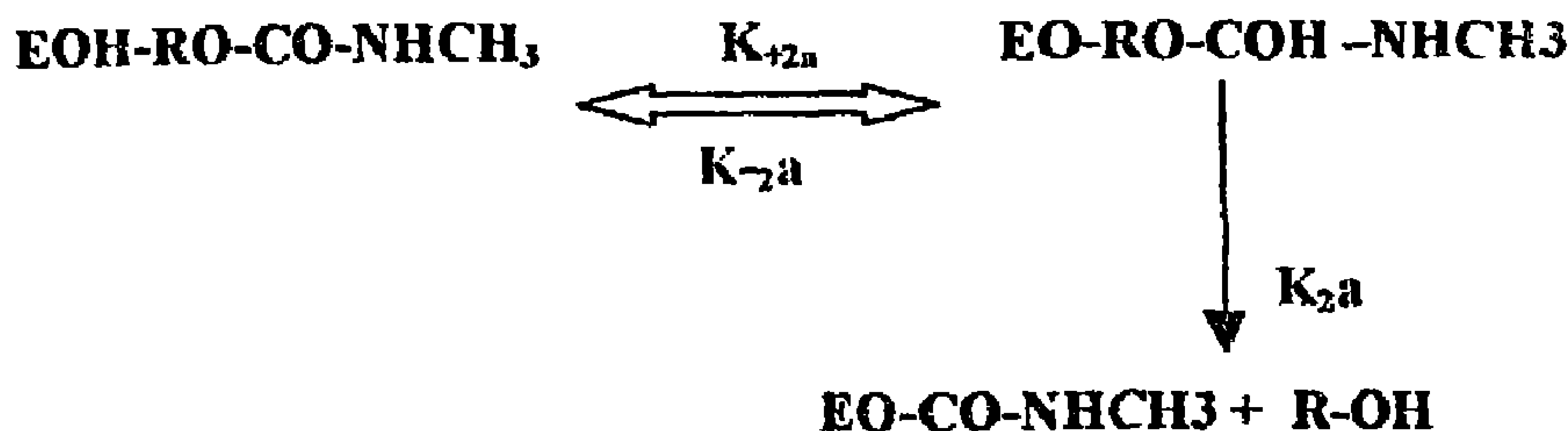
وكان معامل الإرتباط ٠,٧٨ وكان بين التحلل المـــائى القلـــوى والثـــابت (Ki) هو ٠,٨٧

وبالرغم من عدم الوضوح من حيث صفة عدم الحساســـية للثـــابت K_2 للميثيل كاربامات إلى تأثير هامت (δ) حيث كان هناك شك بـــأن التفـــاعل الكلى بين الفينيل ميثيل كربامات والإنزيم يماثل تماما مثيلـــه مـــع مجموعـــة الهيدروكسيل (^-OH)

والتوقع الوحيد المقدم لشرح البارادوكس (Paradox) والذى تم إستنباطه من موقف مماثل فى التحليل المائى للاستيانيليد (Acetanilide) وأفـــترض أن التفاعل الكامل لثابت الكربمة (K_2) يتقدم خلال خطوتين :

الاولى : بإعتماد موجب على ثابت هامت (δ)

الثانى : بإعتماد سالب عندما تكون (R) مجموعة فينيل .

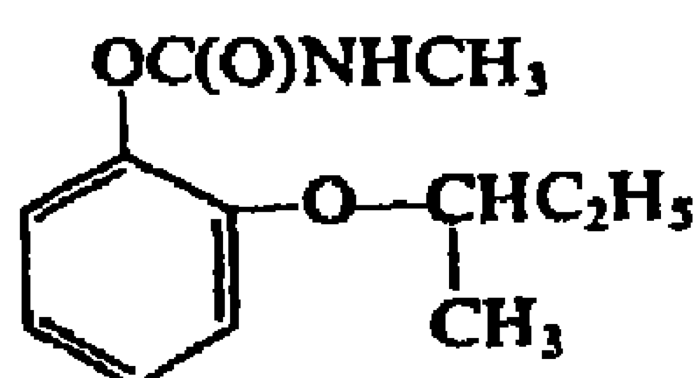


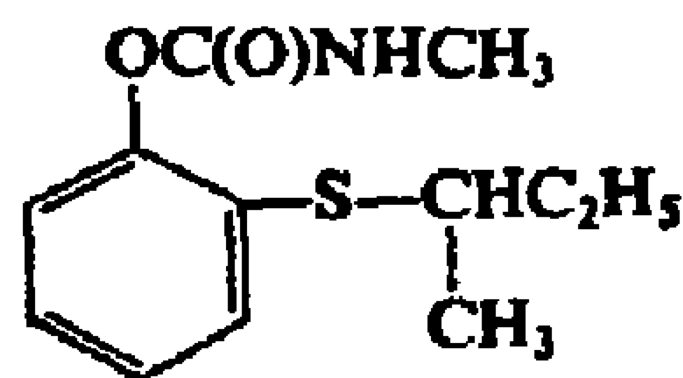
والفرق بين مركبات الميثيل كربامات والداى ميثيل كربامات يكون فى كون المتكون المتحلل أكثر سرعة فى مركبات الميثيل عن الإيثيل ، فنسبة المعدلات تبلغ ٢× ١٠ ^٦ فى بعض الحالات خاصة لأن الميكانيكية الخاصة فى الميثيل كربامات تتضمن إزالة بروتون من المجموعة ($NHCH_3$)- وتكسر إلى مجموعة ميثيل أيسوسيانات وهذا التسهل يمكن و أن يحدث فى التفاعل مع الأستيل كولين استيريز .

كذلك تظهر علاقة واضحة بين الشكل والحجم والوزن الجزيئى للمركب السام وعلاقة ذلك بالفاعلية البيولوجية (درجة السمية) حيث تتيح فرصة دخول الجزيئى السام وإنتقاله حتى مكان التأثير بالمستقبل البيوكيميائى او الحيوى .

وغالبا ما تظهر الفاعلية العالية مع الحلقات العطرية مما يشير بجلاء لأهمية تفاعل إرتباط هذه الحلقات وسطح المستقبل الحيوى ، فنجد أن فاعلية مركب :

فينيل أيزو بروبيل -ن- ميثيل كاربامات تعادل ١٠٠٠ مرة قدر شبيهه المركب أيزو بروبيل سيكلوهكسيل - ن- ميثيل كربامات :





كذلك لحجم ومكان الإستبدال بالحلقة تأثيره الملحـوظ علـى الفاعليـة البيولوجية فعند إستبدال هيدروجين فينيل - ن - ميثيل كرباماات والإستبدالات التالية لها علاقة كبيرة مع زيادة قوى فان درفالس (Van der walls) خاصـة بالوضع أورثو ، جدول رقم (١٦-١) .

جدول رقم (١٦-١) :تأثير الإستبدالات المختلفة (حجم ومكان الإستبدال) والوزن الجزيئى لجزيئى السم على الفاعلية البيولوجية (السمية) :

المركب ومكان الاستبدال	pI_{50}	الموائمـة (Ka)	LD_{50}
المركب بدون إستبدال	٢×١٠^{-٤}	١	٥٠٠
أورثو - فلورو	$١,٦ \times ١٠^{-٥}$	١٢	٢٥٠
أورثو - كلورو	$٥,٠ \times ١٠^{-٦}$	٤٠	٧٥
أورثو - برومو	$٢,٢ \times ١٠^{-٦}$	٩١	٦٠
أورثو - يودو	$٨,٠ \times ١٠^{-٧}$	٢٠٠	٩٠

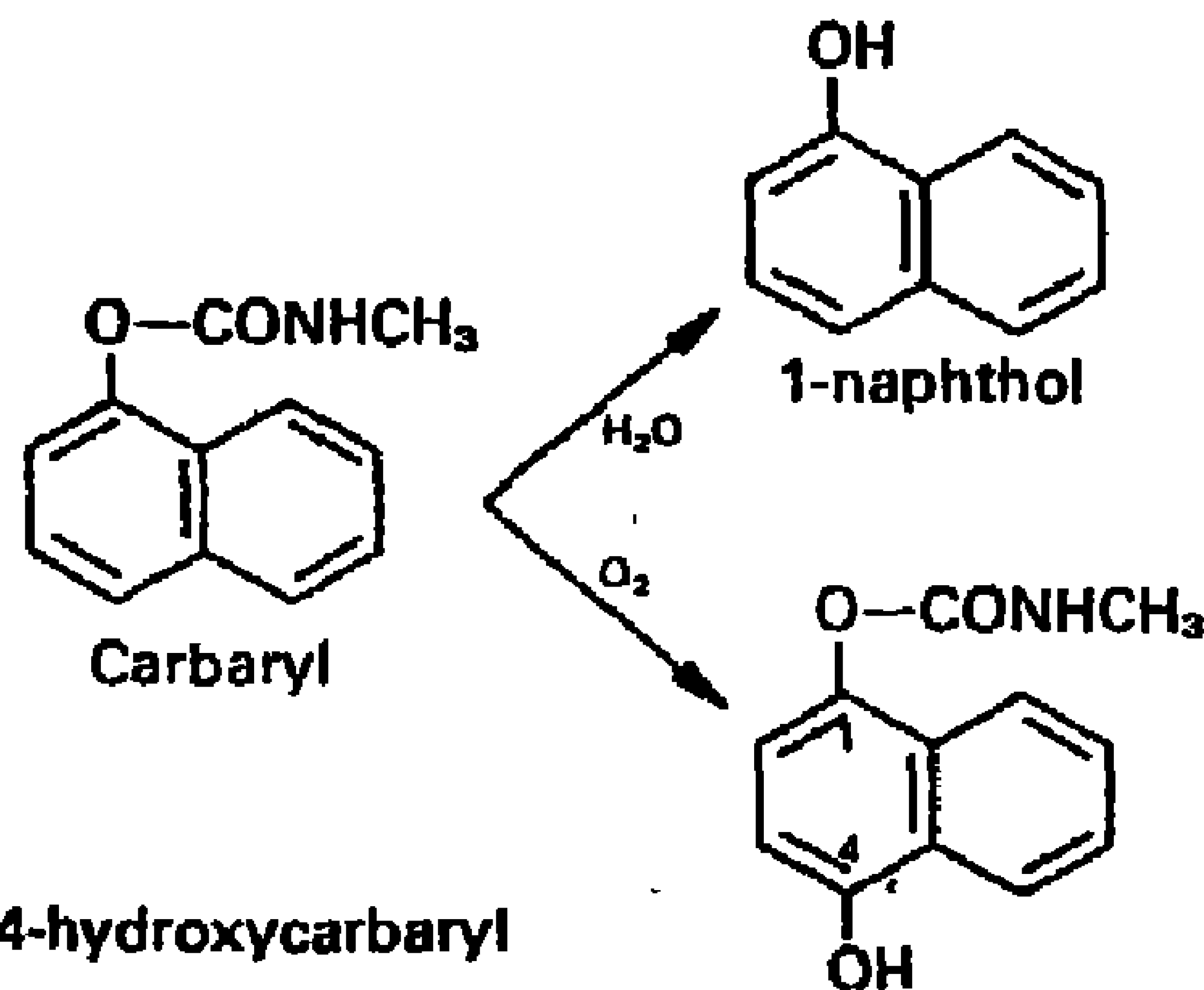
كذلك تزداد السمية للجزيئى السام الكرباميتى بزيـادة حجـم المجموعـة المستبدلة على النواة العطرية ن- ميثيل كربـاميت حيـث كـانت السـمية بالبيوتيل (ثانوى) أكثر من الأيزو بروبيل = ترت - بيوتيل > الإيثيـل > الميثيل ، ى تزداد الفاعلية البيولوجية (قوة المناهضة وتثبيط الإنزيم) بزيـادة طول السلسلة حتى البيوتيل ثم تقل بعد ذلك بزياتها .

كذلك تزداد سمية الجزيئى تبعا لمكان وضـــع المجموعـــة المســتبدلة بالحلقة :

فالوضع ميتا (حيث تكون المسافة بين المركزيـــن الفعـــالين هـــى ٥ أنجستروم



كذلك تزداد أيضا سمية الجزيئى الكرباماتى بالإستبدال الغير محـــب للدهون (Lipophobic) ، فالإستبدال المحب للدهون (Lipophilic) لا يزيد فاعليـة الإرتباط لزيادة حجم الإستبدال وتجاوزه عن الجهد المطلوب للتشبع بل تقـــل السمية ، ولزيادة السمية وتنشيطها يكون بإستبدال ألفا- ألكيل علـــى كحـــول البروبانول كما بمركب الكاربارليل :



كذلك تؤدى زيادة الوزن الجزيئى لجزيئ الملوث السام الكرباماتى وذلـك من خلال الإستبدال إلي إختلاف وتفاوت درجة السمية ونوعيتها وهـــو مـــا يتضح من الجـــدول التـــالى رقـــم (١٦-٢) مـــع مركـــب الكربوفيـــوران (Carbofuran) :

جدول رقم (١٧-٢) : تأثير الاستبدالات بمركب الكربوفيوران من حيث تأثير الوزن الجزيئى على مستوى السمية

الإستبدالات محل ذرة هيدروجين مركب كاربوفيوران (CH₃)₂ ... OCNHCH₃	LD₅₀ للذبـــاب بـــالفم (ميكروجرام/حجم)	LD₅₀ للفئران (مللج/كج)
ثيو فينيل (S-phenyl)	٣,٧	٢٥-٥٠
فينيل	٤,٠	٢٠
بارا ميثوكسي ميتا-ثيو فينول (p-methoxy,m-thioph)	٥,٠	١٠-٢٥
أورثو توليل (o-Tolyl)	٦,٥	١٠٠-١٢٥
ذرة هيدروجين : كاربوفيوران (Carbofuran)	٦,٧	١٠
بارا-توليل ميتا-ثيو أورثو-ترت-بيوتيل	٩,٠	٥٠-٧٥
٢-كب و ٤- تيليل (2-S, 4-zylyl)	٩,٠	٥٠-١٠٠
ثيو فينيل (S-phenyl)	٩,٣	٢٥-٥٠
بارا-ثيو توليل (p-S-tolyl)	٩,٧	١٠٠-١٢٥
ثيو إيثيل (S-ethyl)	١٢,٨	١٠-١٥

حيث يشير السهم رقم: (١) الى أتجاه زيادة الفاعلية البيولوجية (السـمية) لزيادة نسبة الذوبان فى الدهون (Lipophilic) فتمتص جزيئات الـسم سـريعا بالجسم .

فى حين يشير السهم رقم (٢) لأتجاه إنخفاض السمية بالنسـبة للثدييـات (الفئران) وذلك لسرعة تمثيل السم بالجسم (Metabolism) .

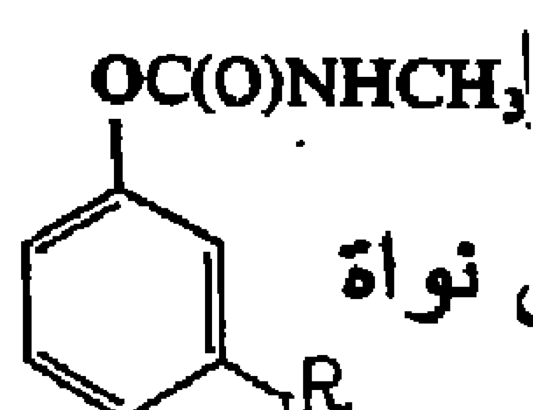
أما السهم رقم (٣) فيشيرإلي إرتفاع درجة السمية نتيجة صعوبة تمثيـل جزيئات السم بالجسم .

كذلك فقد أوضح ميتكالف وفوكوتو Metcalf & Fukuto تأثير الإسـتبدالات فى مركب ألكيل -ن-ميثيل كربامات (Alkyl (R) - n - methyl Carbamate) والتى تتوافق وزيادة حجم مجموعة الألكيل الأستبدالة ، جدول رقـم (١٦-٣) ، حيث كانت فاعلية البيوتيل (الثانوى) أكثر مـن الأيـزو بروبيـل والـذى يتساوى مع ترت - بيوتيل وكلاهما أكثر سمية عن الإيثيل فالميثيل وهو مـا يعزى تأثيره أساسا إلى قوى فان درفالس :

جدول رقم (١٧-٣) : تأثير الإستبدالات علي مركب الكيل ر - ن-ميثيل كرباماات :

المواءمة (ka)	I_{50}	ر – ن-ميثيل كرباميت
١,٠٠٠	٢×١٠^{-٤}	المركب بدون إستبدال
١,٤٠٠	$١,٤ \times ١٠^{-٥}$	$O-CH_3$
١,٥٠٠	$١,٣ \times ١٠^{-١٦}$	$O-C_2H_5$
٣٣,٠٠٠	٦×١٠^{-١٦}	O-iso-propyl
٠,١٨٠	$١,١ \times ١٠^{-٦}$	O-sec. Butyl
١٤,٠٠٠	$١,٤ \times ١٠^{-٥}$	m– CH_3
٤٢,٠٠٠	$٤,٨ \times ١٠^{-٦}$	m-C_2H_5
٥٩٠,٠٠٠	$٣,٤ \times ١٠^{-٧}$	m-iso propyl
٠,١٢٥	$١,٦ \times ١٠^{-٧}$	m-sec . butyl
٢,٠٠٠	١×١٠^{-٤}	P-CH_3
٥,٣٠٠	$٣,٨ \times ١٠^{-٥}$	P-C_2H_5
٢,٩٠٠	٧×١٠^{-٥}	P-iso propyl
١١٠,٠٠٠	$١,٨ \times ١٠^{-٦}$	P- sec C_4H_9

كذلك لوحظ أن درجة السمية تختلف تبعا لنوع ومكـان الإحـلال فـي الجزء الإضافى حيث تغير بعض الشيء من درجة السمية ، جـدول رقـم (١٦-٤)



جدول رقم (١٦-٤) : تأثير موضع الإحلال بالجزء الإضافى على نواة الكرباماتية ® :

2nd_ Const Hydrolysis مول$^{-١}$ ملل$^{-١}$	I_{50}	التغير فى المجموعة ®
٢٠٠٠	٥×١٠^{-٦}	أورثو – كلورو
١٧٠٠	٥×١٠^{-٥}	ميتا – كلورو
١٠٠٠	$٢,٤ \times ١٠^{-٥}$	بارا – كلورو
٣٠٠	٨×١٠^{-٤}	أورثو- كلورو
٢٥٠	١×١٠^{-٤}	ميتا – كلورو
٢٤٠	٢×١٠^{-٤}	هيدروجين (المركب الاصلى)
٢٨	٦×١٠^{-٦}	أورثو – ترت- بيوتيل
٤٠	٦×١٠^{-٧}	ميتا – ترت – بيوتيل

حيث يلاحظ من الجدول ما يلى :

١-يعطى الوضع ميتا ألكيل أقصى سمية حيث المسافة بين كربون نواة الكربامات وكربون الألكيل ٤,٢ أنجستروم (وهى نفس المسافة بين الموقعين النشطين بالإنزيم) وتقل السمية بالوضع أورثو ثم الوضع بارا على الترتيب .

٢-الوضع بارا أنسب وضع لذرة الكبريت (كبيرة الحجم) خاصة عندما تتأكسد فالبرغم من إزدياد المسافة فى الوضع بارا إلا أن ذلك يسهل الإرتباط بالإنزيم ، أى أن شكل الجزيئى هو الأساس فى الإرتباط ، وتزداد المناهضة بزيادة حجم مجموعة الألكيل ويعزى ذلك لزيادة مقدرة الجزيئى على تثبيت نفسه جيدا بسطح الإنزيم .

٣-تزداد السمية عند وجود إستبدالين بالموضع ميتا حيث تعطى فرصة أكبر للإرتباط والتثبيت الجيد (أورثو داى أو تراى ميثيل) .

٤-تتقارب نتائج السمية للسلاسل المستقيمة والمتفرعة عند تساوى عدد ذرات الكربون بهما .

٥-الوضع أورثو يعطى سمية أقل لمجموعة الألكوكسى ثم يلية الوضع ميتا ثم الوضع بارا

٦-إستبدال المجموعة (R) بالإستبدالات التالية يكون ترتيب السمية بها كما يلى :



$NO < CL < CH_3 < C_2H_5 < iso\text{-}C_3H_7 < C_4H_9 < -N(CH_3)_3$

حيث تكمن قوة الإستبدال الأول فى الشحنة الموجبة على ذرة النتروجين (I_{50} = ١٠$^{-٨}$) لذا فهو سام للثدييات فقط وغير سام للافقريات (كالحشرات) فهذه الشحنة تعوق عملية النفاذية والتخلل خاصة بالحشرات

والإحلال لذرة الهالوجين يزيد من مناهضة الإنزيم كما يظهر بالترتيب التالى :

أورثو > ميتا > بارا

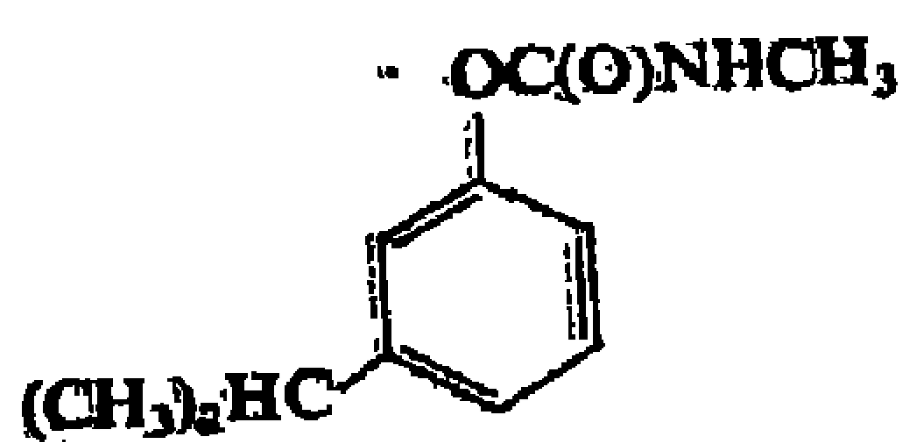
أما بالنسبة لنوع الهالوجين فتكون قوة المناهضة كما بالترتيب التالى :
الفلور > الكلور > البروم > اليود
(تبعا للزيادة فى القطر الذرى والحجم فى الفراغ)

ويعد تغير الكثافة الإليكترونية (بتغير تركيب الجزيئـــى) حـــول ذرة كربون نواة الكرباميك دورها الفعال فزيادة الكثافة الإليكترونية تقـــل معــها فرصة تكوين رابطة الهيدروكسيل بمجموعة الســـرين بـــالموقع الإســـتراتى بالإنزيم وهو ما يتضح من الجدول التالى رقم (١٦-٥) .

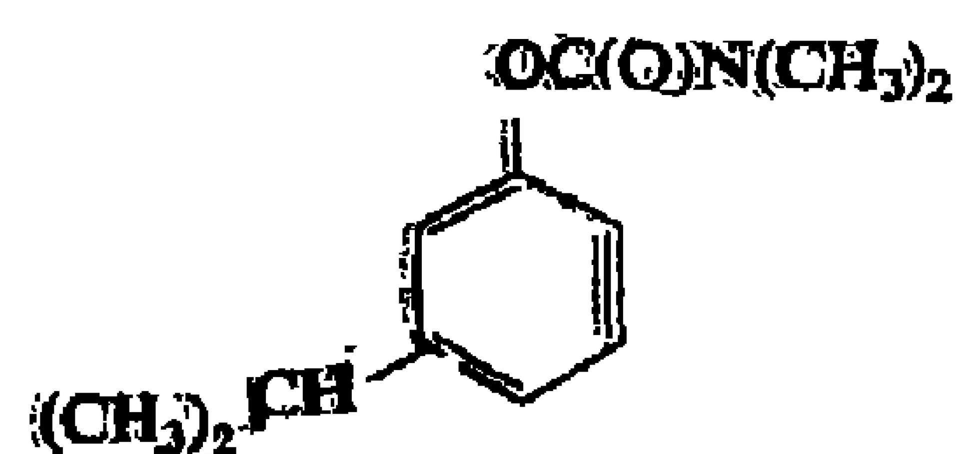
جدول رقم (١٦-٥):تأثير زيادة الكثافة الإليكترونية على ذرة الكربون وقوة المناهضة للانزيم .

المجموعة	I_{50}	الأستيل كولين
$-CO-NH\ CH_3$	١٠ $^{-٧}$ ×٣,٤	١
$-CO-N(CH_3)_2$	١٠ $^{-٥}$ ×٥	١
$-CO-NH\ C_2H_5$	١٠ $^{-٧}$ ×٤٦	٢٥٠٦
$-CO-N(C_2H_5)_2$	١٠ $^{-٥}$ ×٢	٥٠
$-CO-NH\ CH_2C_6H_5$	١٠ $^{-٢}$ ×١	١

وغالبا ما تكون مشتقات حمض الكرباميك مناهضـــات للإنزيـــم لقـــوة سحبها لإلكترونات ذرة النيتروجين والتى تخلـــق شـــحنة موجبـــة جزيئيـــة (Partial Possitive Charge) على ذرة الكربون فتسهل إرتباطها بهيدروكســـيل السيرين .



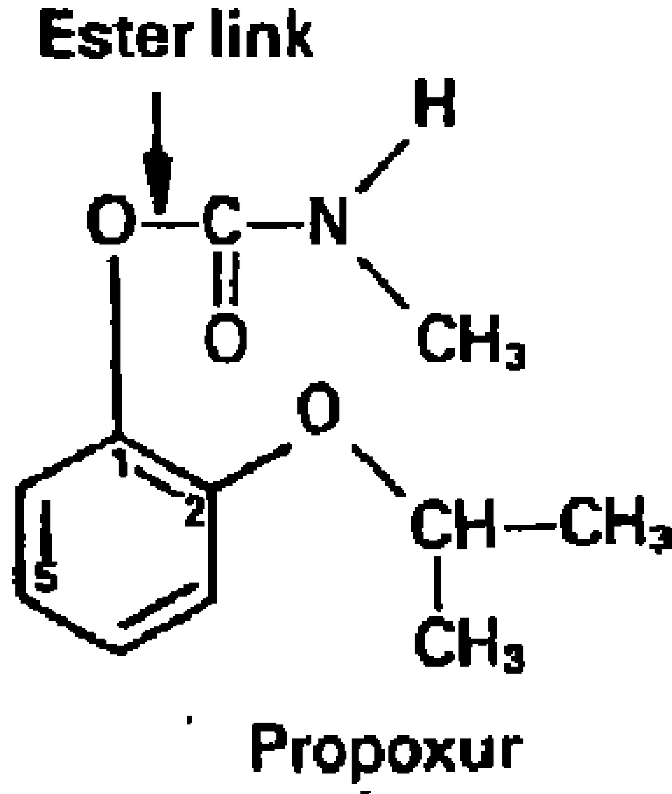
مثبط قوى المناهضة للإنزيم



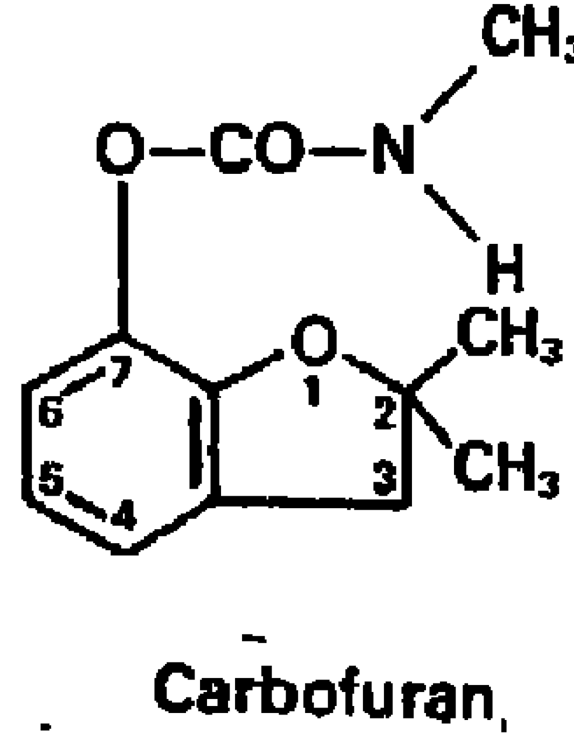
مثبط ضعيف المناهضة للإنزيم

أما عند إستبدال حلقة البنزين المسطحة بحلقة سيكلو هكسان : الكرسى (Chair) يقل النشاط السام لتلاشى الجذب (π – π hydrophobics) بين حلقة الفينيل بالميثيل كربامات والموقع الأنيونى بالإنزيم .

كذلك فوجود رابطة الميثيلين بالحلقة كما فى مركب البيجون (Baygon) يقلل من النشاط السام لإنخفاض نشاط مجموعة الكربوكسيل علاوة على التغير فى شكل الجزيئى وهو ما يقلل من مناهضة الإنزيم .



Propoxur



Carbofuran

أيضا يؤدى تغير رابطة الإستر كاربامات إلى رابطة ثيول (C (O) – S) أو إلى رابطة ثيونو (C(S) O) أو إلى داى ثيو (C (S) S-) يقلل من النشاط السام المناهض للانزيم .

كذلك فالمركبات الحلقية غير المتجانسة فى صورة داى ميثيل و المركبات ذات حلقة الفينيل أو استبدالها بأحادية الميثيل تقل المناهضة للإنزيم وذلك لأن الفينيل كاربامات أحادى الميثيل أكثر موائمة للموقع الإستراتى بسطح الإنزيم وأكثر كفاءة فى إحدث الكربمة لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بسطح الإنزيم .

أما إستبدال مجموعة ن– ميثيل لمجموعة ن– إيثيل أو ن– فينيل أو ن– نتريل تؤدي إلي إنخفاض النشاط المثبط نتيجة نقص درجة الموائمة بين الجزيئى الناتج وسطح جزيئى الإنزيم .



$$C_6H_5{-}CH_2 < C_6H_6 < C_2H_5 < CH_3$$

ولهذا مركبات الكاربامات الغير مستبدل بها ذرات هيدروجين (- CO–NH2) ليس لها صفة مناهضة الإنزيم ولتحللها السريع وكلما حدث إستبدال كلما زادت السمية وإنخفض معدل التحلل .

استعادة :إستشفاء الإنزيم بعد عملية التثبيط :

يحدث الإستشفاء السريع للإنزيم بعد عملية التثبيط لأن خطوة إزالة الكريمة (Decarbamylation step) والتى يمثلها معدل ثابت التفاعل (K_3) أسرع نسبيا من مثيلتها فى حالة السموم الفوسفورية العضوية.

وعليه يعتمد معدل سرعة التفاعل على طبيعة جزيئى نواة الكرباماات (ميثيل كربامات غالبا أو داى ميثيل كربامات) وكذلك على نوع الإنزيم ولكنه لا يتفاوت كثيرا ففترة نصف الحياة للميثيل كربامات لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز فى :

فكانت بكرات الدم الحمراء (بوفين) /	pH ٧ / ٣٨ ْم	: ١٩ دقيقة
و كانت بمخ الذباب المنزلى /	pH ٨ / ٣٨ ْم	: ٢٤ دقيقة
و كانت بمخ نحل العسل /	pH ٨ / ٣٨ ْم	:٢٦ دقيقة
و كانت بمخ حشرة النار /	pH ٨ / ٣٨ ْم	:٣٨ دقيقة

بينما كانت فترة نصف الحياة للميثيل كربامات بالنسبة إلي :

إنزيم البيوتريل كولين بسيرم الحصان ٣,٦ساعة

إنزيم البيوتريل كولين بسيرم الإنسان ٣ سنه

وهو ما يشير بوضوح لتفاوت درجة السمية بالنسبة لنوع الإنزيم وبالتالى تفاوت معدل إستعادة الإنزيم لنشاطه مرة أخرى .

أما فترة نصف الحياة للداى ميثيل كربامات للأستيل كولين فى :

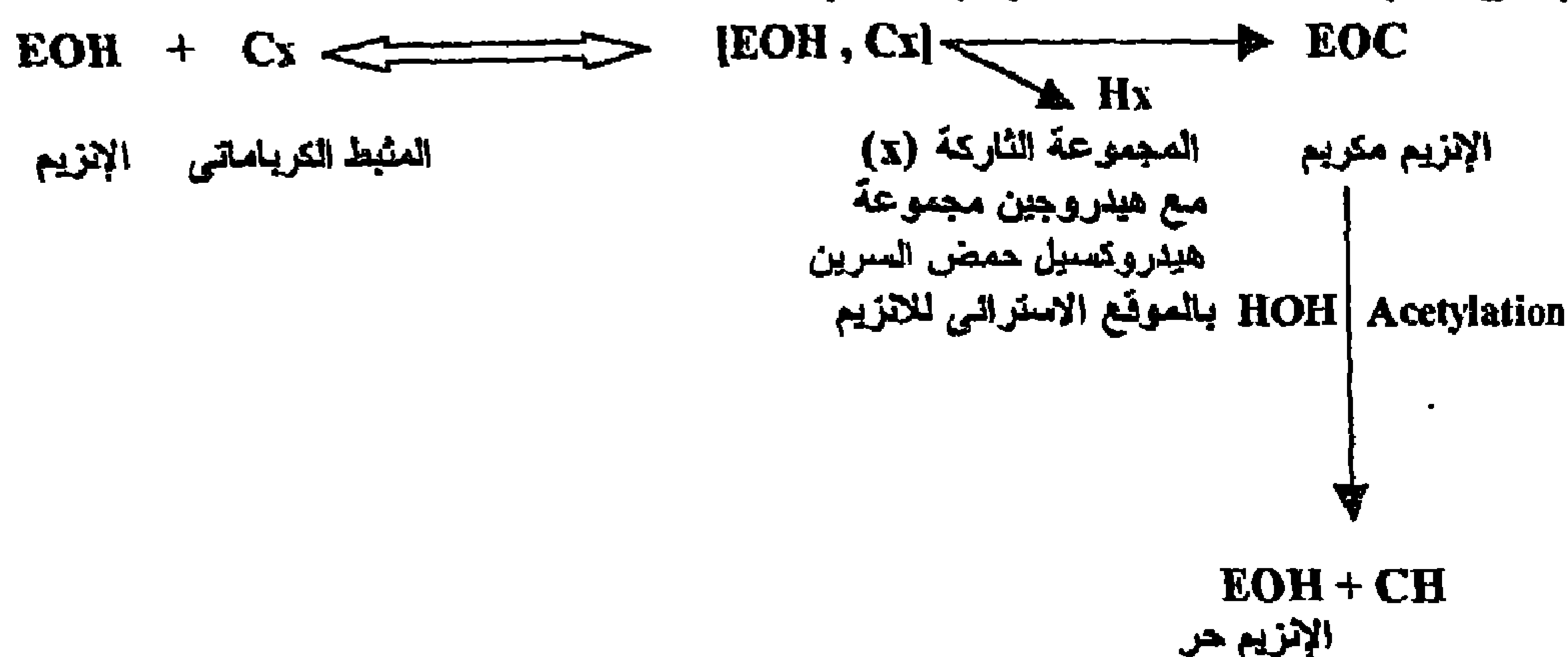
كرات الدم الحمراء (بوفين) /	PH=٨/٢٥ْم	٥٦ دقيقة
بحشرة النار /	PH=٧/٢٥ْم	٢٧ دقيقة
رأس الذباب /	PH=٨/٢٥ْم	٢٤٠ دقيقة

بينما كانت فترة نصف الحياة للداى ميثيل كربامات لإنزيم البيوتريل كولين استيريز فى

سيرم دم الحصان /	PH = ٧,٤ / ٢٥ْم	١٠٢٠ دقيقة
سيرم دم الإنسان /	PH = ٧,٤ / ٢٥ْم	٢١٠ دقيقة

وفى كثير من الحالات فإنه يمكن إسراع خطوة إزالة الكربمة (Decarbamylation) والتى يمثلها معدل ثابت التحلل (K_3) بالمواد الحفازة وهو

ما يمكن تنفيذه ليس فقط خارج الجسم بل داخله (Catalystes) وهى ذات قيمة كمواد علاجية فى حالة التسمم فهذه المواد ذات طبيعة نيوكليوفيلة عالية (High Nucleophlic nature) تلعب دورها بهجومها على ذرة كربون الكرباميل (Carbamyl Carbon) وتستبدل جزيئى الكرباميل بنفسها مع جزئى الإنزيم وهنا تترك نواة المجموعة السامة الكرباماتية جزيئى الإنزيم ليصبح حرا وهو ما يمكن تمثيله بالمعادلة التخطيطية التالية :



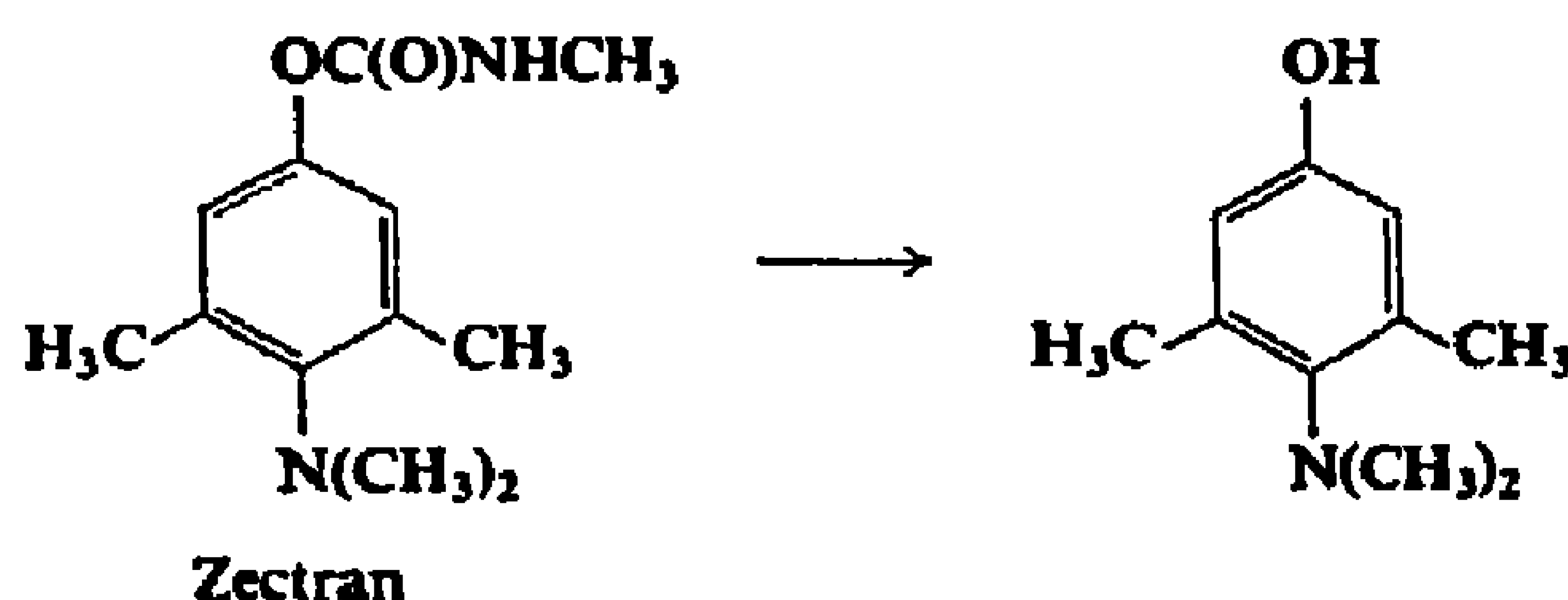
تمثيل السموم الكرباماتية بالجسم (Carbamate Metabolism)

وبالأخذ بعين الإعتبار تمثيل السموم الكرباماتية بالحذر الواجب المحافظة عليه ومن وجهة نظر التقدير الخاص بتقنية الهجرة الكهربية لألبيومين السيرم البشرى أحتوى على نشاط إنزيمى (Carbamtase) عند أي معدل من البارانيتروفينيل كاربامات والكارباريل .

وهذا النشاط فقير فى الإنزيمات المحللة مائيا مثل إنزيم سيرم الكولين استيريز والأليستريز (Alliesterase) والأريل استيريز والكيموتربسين ولذا فمن المحتمل أن إنهيار الكربامات يمكن أن يلامسه بروتينات غير متخصصة وليست إنزيمية بالمعنى الحسي للكلمة ولكن يجب أخذ ذلك فى الإعتبار قبل التقدير بأن بعض الأنسجة تحتوى على إنزيم محلل للكربامات :

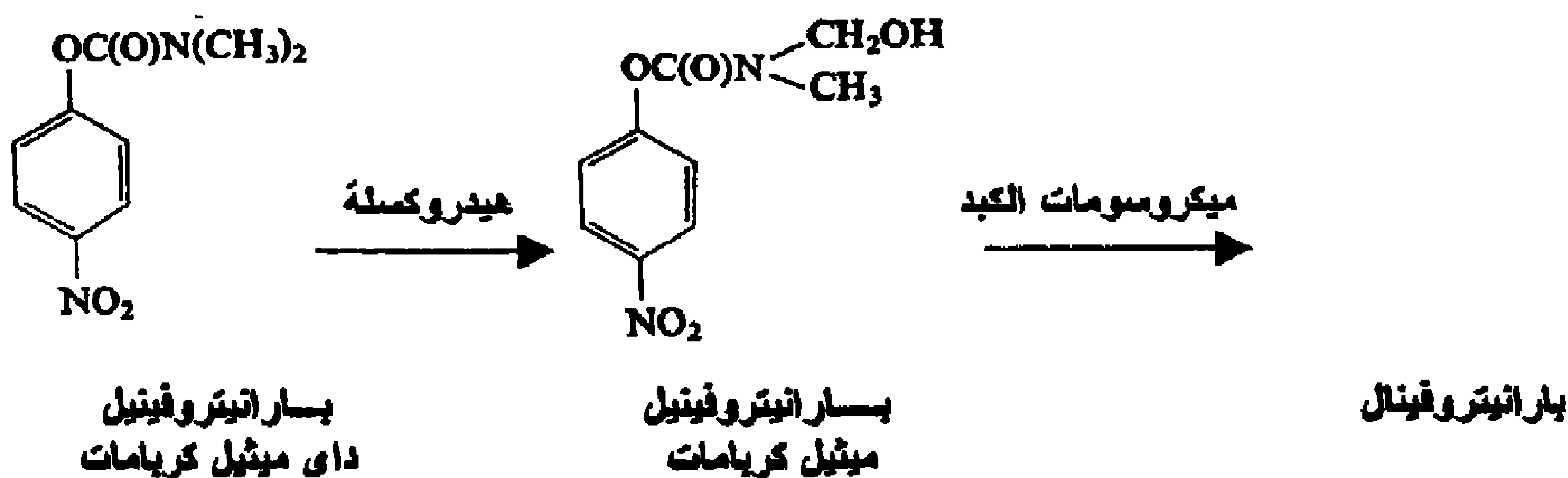
١- إزالة الكريمة (Decarbamylation)

وهى ازالة مجموعة الكرباميك (-CO - NHCH3) من المركب مـــن خـــلال عملية تحليل مائى يلامسها انزيم وهى من اكبر مسارات الهدم للســـموم ذات النواة الكرباماتية

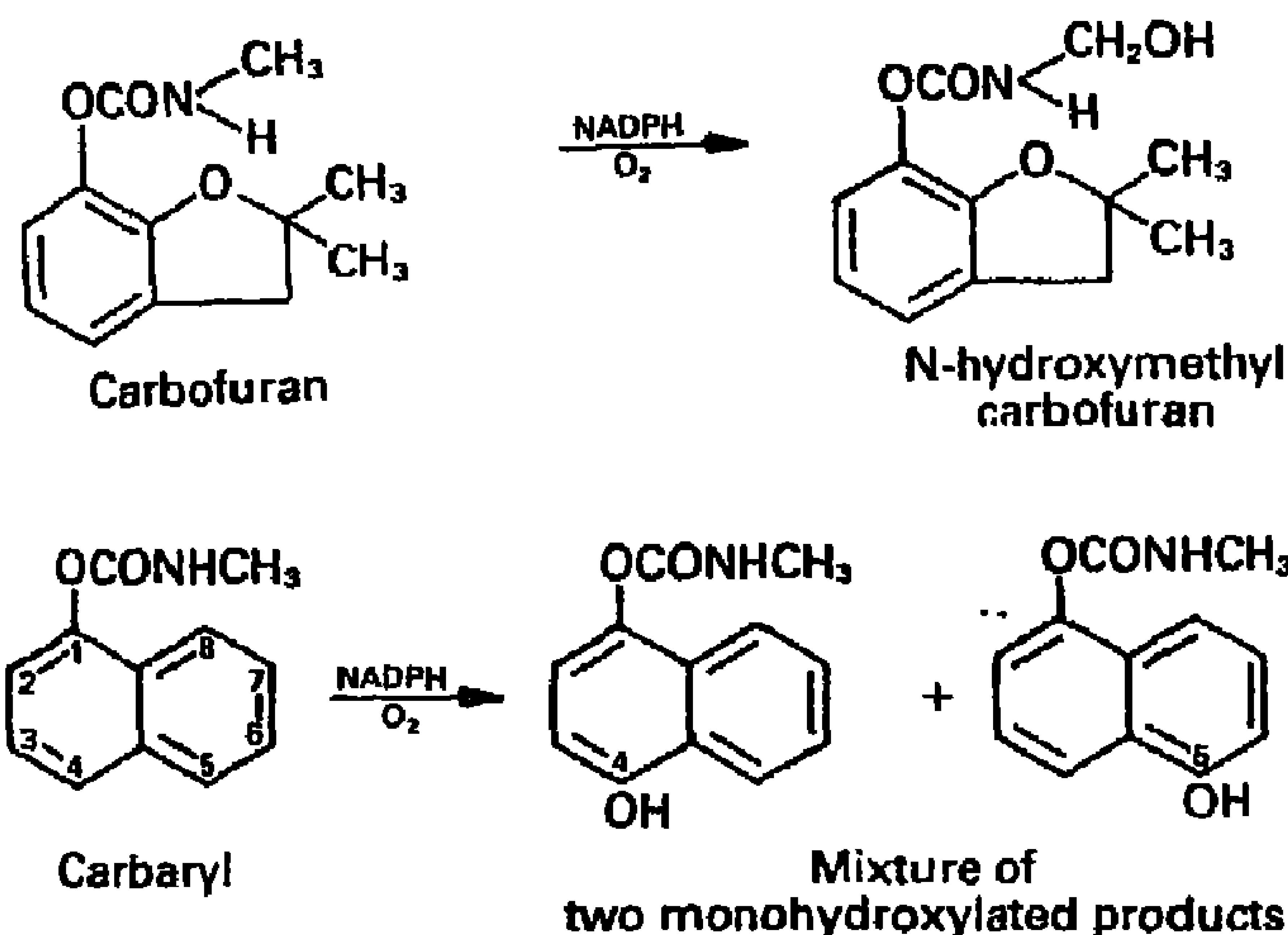


٢- الهيدروكسلة (Hydroxylation)

حيث تحدث عملية هيدروكسلة لإحدى مجموعات الميثيل المعلقة على ذرة النيتروجين كما بالمثال التالى :



ويلاحظ أن مركب البيرونيل بيوتوكسيد أو مركب (SKF525A) وبتركـــيز 10^{-4} مولر يمكنه إعاقة التمثيل الميكروسومى حيث يعملا على زيادة تنشـــيط الفاعلية البيولوجية للجزيئى (السمية) .



كذلك بجانب المركبين السابقين وجد المركبات التالية لها خاصة تنشيط الفاعلية البيولوجية من خلال إعاقة التمثيل الميكروسومي وهى :

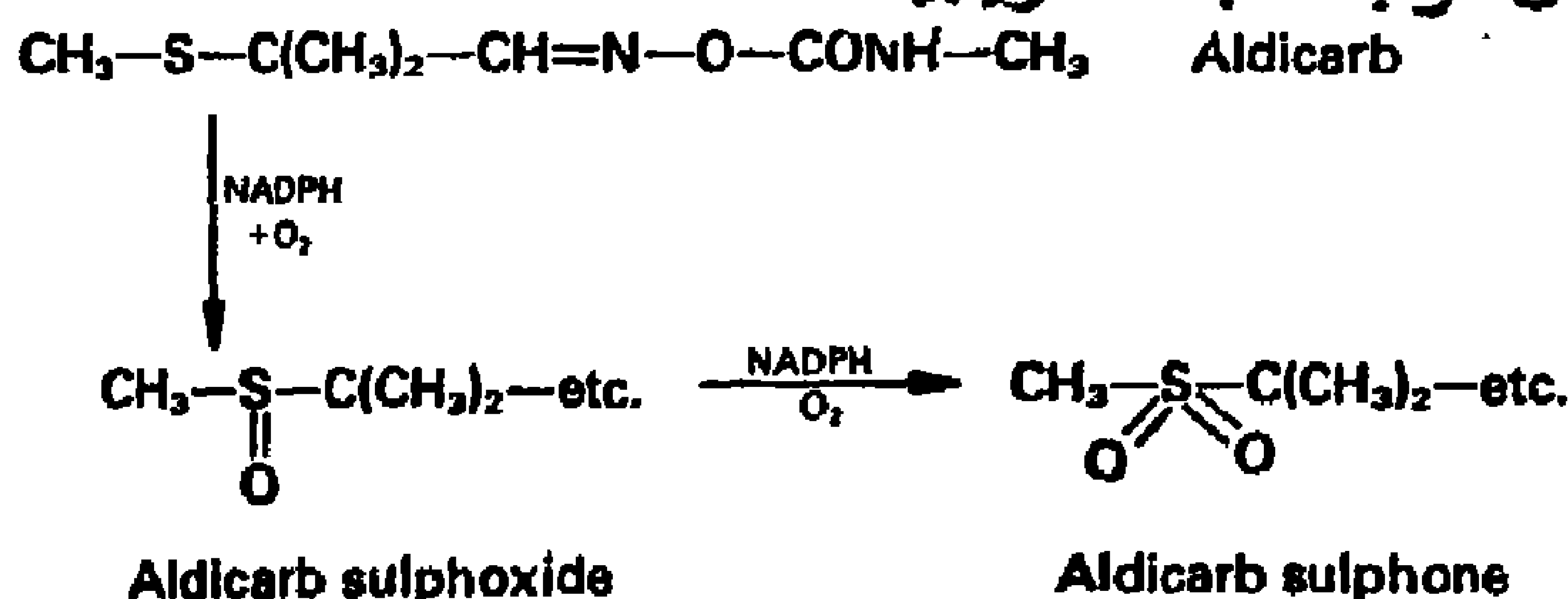
١–مركب SKF525 – A: ٢ – داى ايثيل امينو ايثيل – ٢,٢ – داى فينيل فاليرات

٢–مركب MGK 28: ن–(٢– ايثيل هكسيل) –٥–يوريوثين – ٣,٢ داى كربوكسى ايميد

٣–مركب Lilly 18947: ٢–(٣,٥ – داى كلورو –٢ – بيفينيل أوكسى) ايثيل داى إيثيل أمين

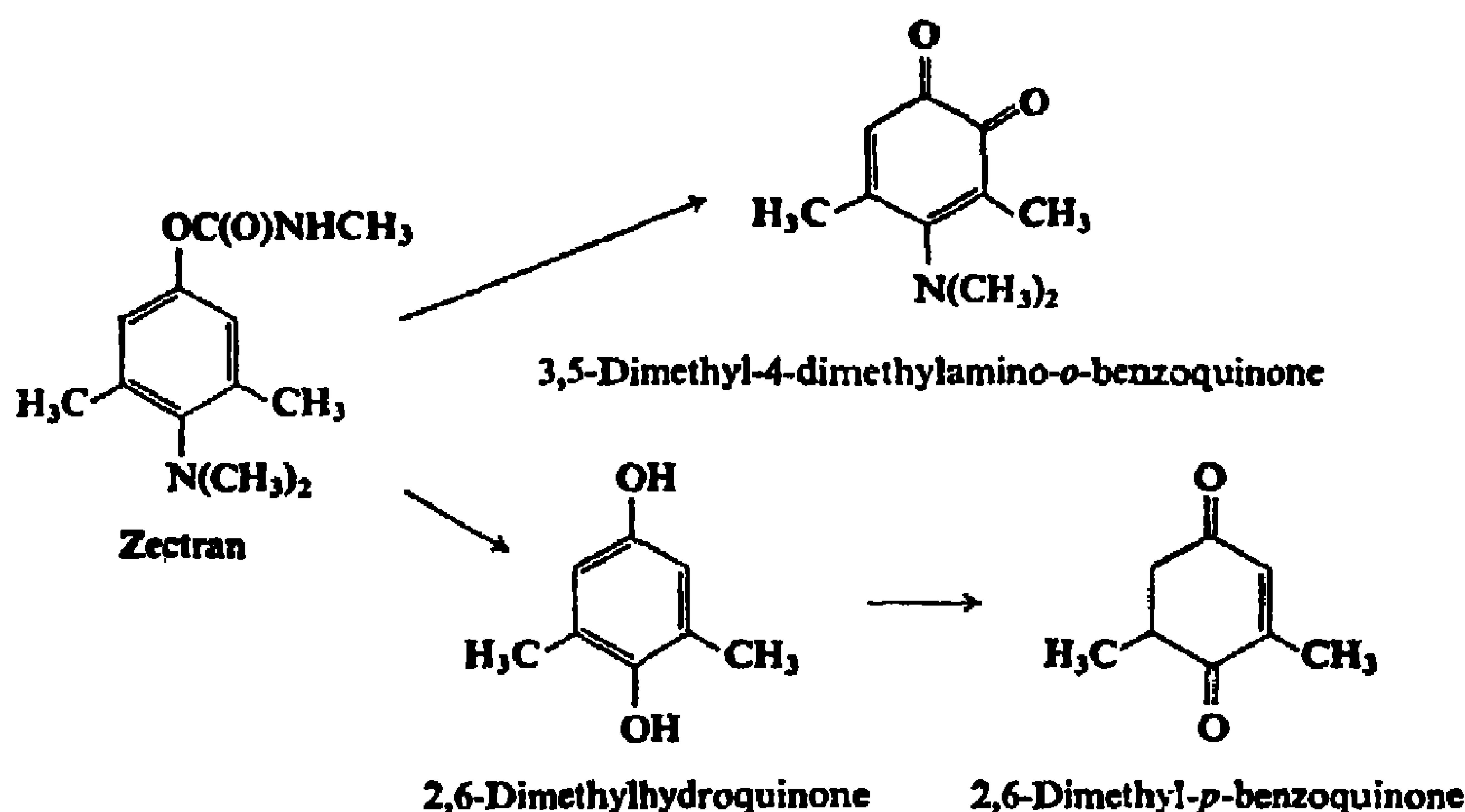
٣–أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Oxidation of side chain Sulfur)

و فيها تتم أكسدة كبريت السلسلة الجانبية لنواة المركب إلي المشتق التأكسدي الأول : سلفوكسيد وبأستمرار الأكسدة يتحول إلي المشتق التأكسدي الثاني : سلفون و خلال ذلك تزداد السمية تدريجيا وتتفاوت الأختيارية وفي نفس الوقت تقل درجة الثبات تدريجيا :



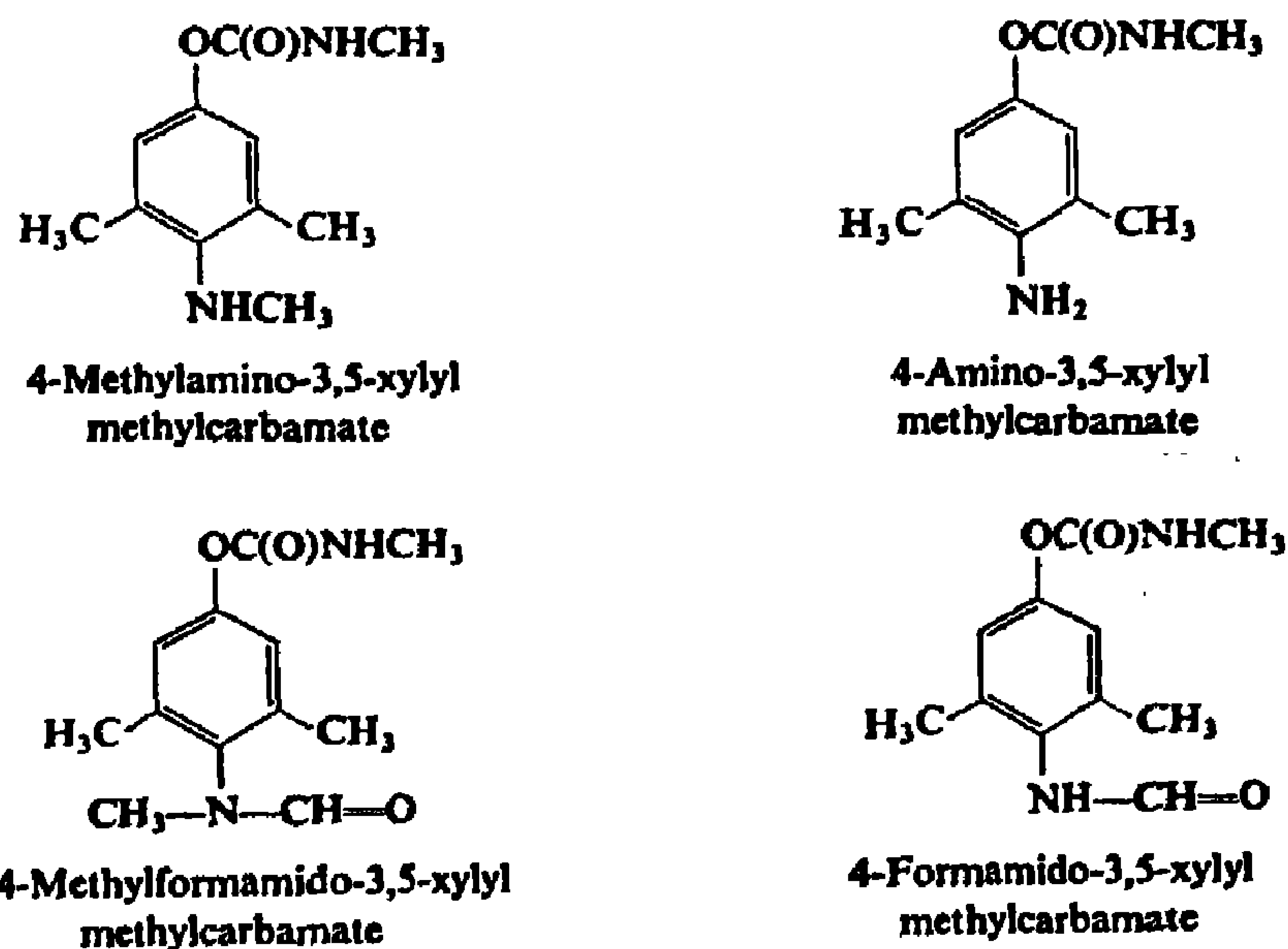
٤-الأكسدة (Oxidation):

و هو ما يحدث مع مركب الذكتران حيث يتأكسد إلـــي ٢,٦-داى ميثيــل هيدروكينون وبزيادة درجة الأكسدة يتحول إلي ٢,٦ - داى ميثيـــل بـــارا- بنزوكينون :

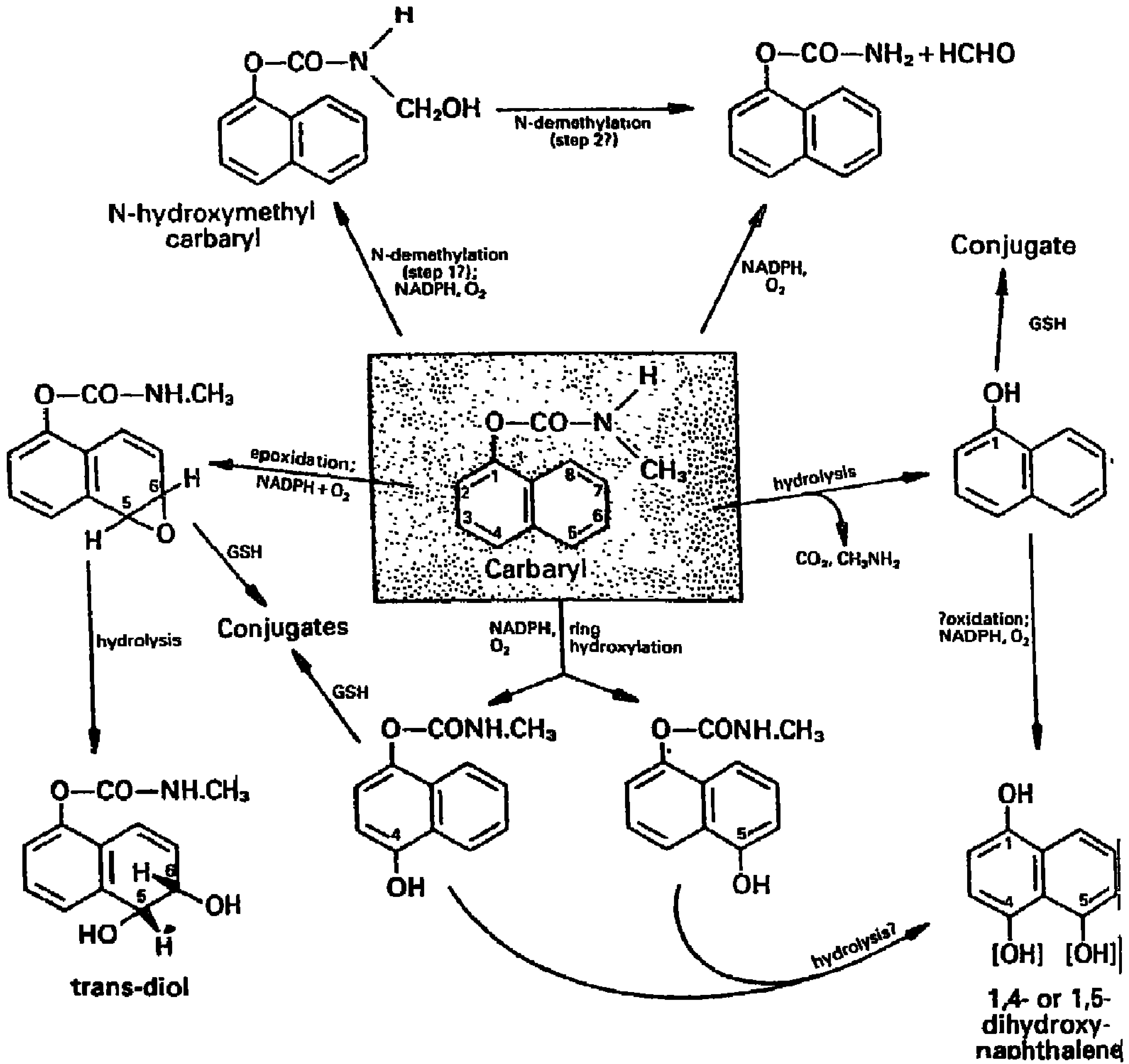


٥- الإختزال (Reduction):

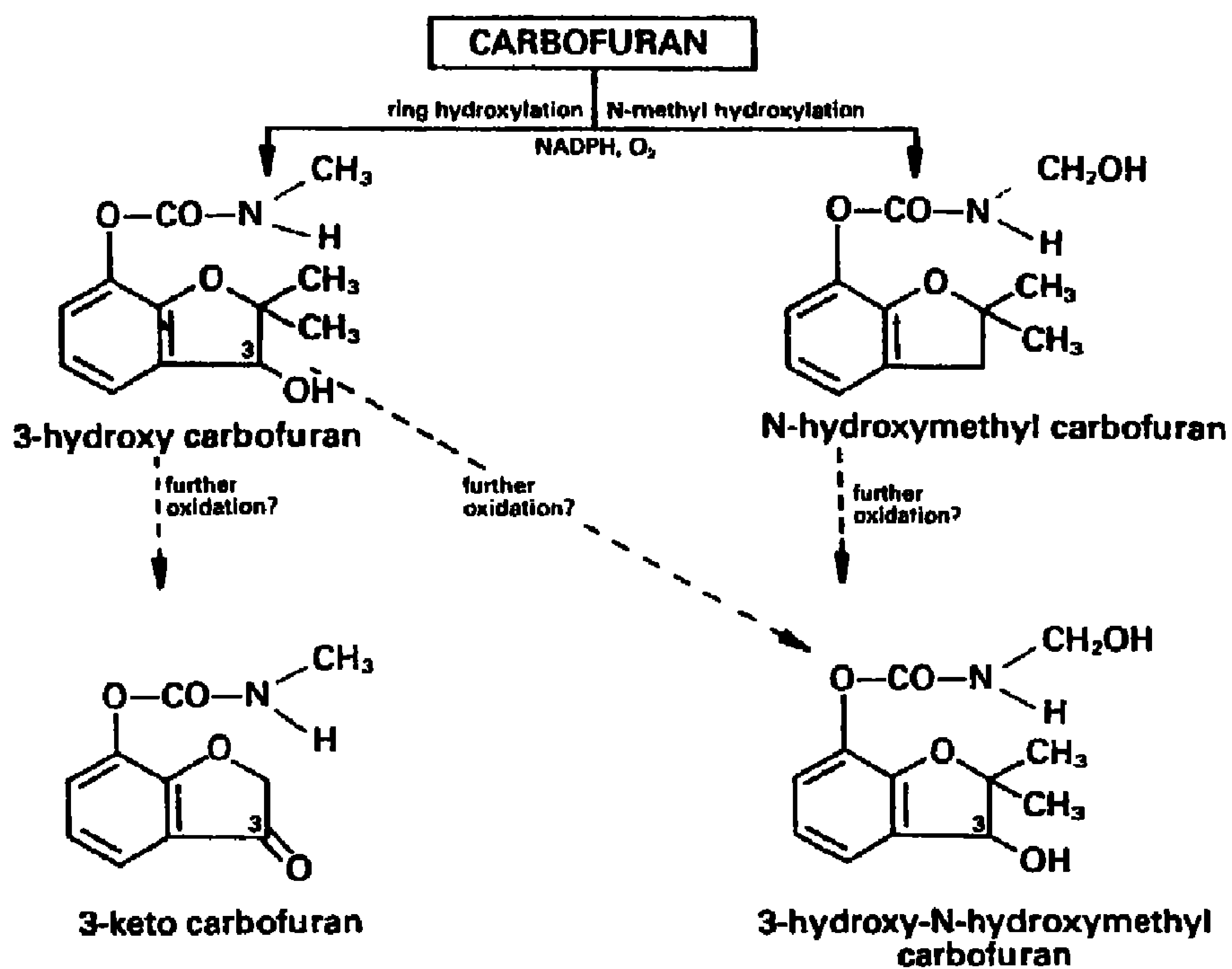
حيث يتم إختزال نواة ذرة النيتروجين إلي مجموعة أمينو أو غلي ميثيـــل أمينو



والخريطة التالية تمثل مسارات تمثيل مركبي الكاربايل و الكاربوفيوران فـــى الثدييات شكل رقم (١٦-١) و الشكل رقم (١٦-٢) علي الترتيب :



شكل رقم (١٦-١) : مسارات تمثيل مركب الكارباريل في الثدييات



شكل رقم (١٦-٢) : مسارات تمثيل مركب الكاربوفيوران

الباب السابع عشر

السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها

السموم الهيدروكربونية العضوية الكلور ونية
آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها :
(Chlorinated Hydrocarbons, Mode of Action and Nervous System Response)

تعد أفراد عائلات مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونيه (المكلورة) مجموعة متنوعة من السموم البيئية (Environmental toxicants) تأثيرها الأولى يكون على الجهاز العصبى سواء بالفقاريات او اللافقاريات فهى ذات تأثير لامس سام عصبى .

والسموم الهيدروكربونية العضوية المكلورة مركبات تختلف في تركيبها البنائى ولكنها تتحد فى كونها مركبات هيدروكربونية عضوية أساس تركيبها البنائى الكيميائى هو عنصر الكربون والهيدروجين والأكسجين والكلور ولهذا تتمتع أفراد عائلاتها بالصفات العامة التالية :

١-مركبات تتمتع بدرجة ثبات عالية (High stability) سواء من حيث :

١-١-الثبات الكيميائى (Chemical stability):

وهو ما يتضح جليا فى مواجهتها لعمليات التحول الكيميائية خاصة عملية الأكسدة (Oxidation) والتحلل المائى (Hydrolysis) والتحلل الضوئى (Photolysis) حيث ترجع درجة ثباتها الكيميائى العالى لطبيعة الروابط الكيميائية بين الذرات المكونة للجزيئى كالروابط الكيميائية بين ذرات الكربون أو الروابط الكيميائية بين ذرات الكربون والهيدروجين او بين ذرات الكربون والكلور .... والتى تحتاج لكمية كبيرة من الطاقة لكسرها تصل إلي حوالى ١٠٠ كيلو كالورى فى حين ما تنتجه من الطاقة ٥ كيلو كالورى مع الأخذ فى الإعتبار أن معدل ثباتها يزداد أكثر بزيادة المحتوى الكلوروينى فى الجزيئى .

١-٢-الثبات الطبيعى : Physical stability:

حيث تتمكن جزيئات أفراد عائلاتها المختلفة من البقاء لمدة طويلة فتتميز بفترة بقاء طويلة (Long Residual Effect) خاصة بين

حبيبات التربة حيث تصل فترة بقائها إلي مدة تتراوح بين ٢-١٥ سنة كما تبقي فى المسطحات المائية لعدة شهور أو بالأسطح النباتية أو بداخل الأنسجة لشهور وكذلك تراكمها فى المكونات الدهنية بالأنسجة المختلفة .

٢-مركبات تتمتع بكونها فقيرة الذوبان فى الماء حيث يبلغ معدل ذوبانها النسبى (Relative stability) بين ٠,٠٠٢-٠,٠١,٢ جزء فى البليون (part per billion: PPb) في نفس الوقت تذوب وبدرجة عالية فى المذيبات العضوية خاصة مذيبات الدهون .

ومن الجدير بالذكر فى هذا الصدد التنويه إلي دورها الذى تلعبه فى إنهاك (violate) الجهاز العصبى كسموم عصبية لامسة (Contact Neuro toxicant) من خلال أتزانها الدهنى فى أغشية الأنسجة الدهنية (Addipose Tissues) مما يعوق إنتقال نبضات العصب حيث يعتمد معدل إنتشارها لأوساط البيولوجية (Biological media) على معدل توزيعها التجزيئى : زيت / ماء (Oil / Water – partition constant : π) وهو معيار يرتكز على الصفات الطبيعية الليبوفيلية (Lipophilic Properties)

وتضفى الصفة السابقة على أفراد عائلات هذه المجموعة من المركبات خاصية التراكم الحيوى (Bioaccumulation) فى الأنسجة الدهنية بالأوساط البيولوجية مما يؤدى بدوره لتضخم حيوى (Biomagnification) حتى تصل فى النهاية لأنواع الكائنات الحية الراقية والمتربعة بقمم السلاسل الغذائية (Food chains : webs) .

فتركيزه الحيوى (Bio concentrations) فى الحيوانات والنباتات بالبيئة المحيطة ، وجدول رقم (١٧-١) فعل سبيل المثال مركب دوت (DDT) وممثلة كنانة (Analogus) كمركب ددا (DDE) ذو معامل التجزيئى العالى بين الدهن والماء لذا يتراكم بالأنسجة الدهنية دون ظهوره فى الأختبارات الكلينيكية (السريريه) ولهذا يتركز فى دهون اللحوم والألبان ومنتاجاتها والبيض وقشور بيض الطيور كما تفرز فى لبن الثدييات عند إرضاعهن لصغارهن .

جدول رقم (١٧-١) : التركيز الحيوى لمركب ددت ومتبقياته فى الحيوانات والنباتات بالبيئة :

المكون البيئى	الكائن الحى الموجود بالمكون	كمية المتبقيات	
		القيمة القصوى	القيمة الدنيا
التربة:	ديدان الأرض	٧٣	٠,٦٧
	الخنافس	٢,٨١	٠,٣١
	البزاقات(Slugs)	٣,٧٠	٢,٣٣
المياة:	(sea sqiurt)	١٠٠٠٠٠٠	٢٠٠
	أرانب برية (sea hare)	٧٨٠٠٠	–
	بطلينوس(حيوان رخوي) Clam	٧٠٠٠٠	٦٠
	روبيان :جمبري (Shrimp)	٢٨٠٠	٢٨٠
	سرطان مائي (Crabs)	١٤٤	–
	سمك (cray fish)	٩٧	١٧
الغذاء:	القواقع (snails)	١٤٨٠	–
	بلانكتون(plankton)	١٦٦٦٦	٢٥٠
	الأسماك (fish)	٨٩٩٣٠٠	٥
	الطحالب (Algae)	٣٣	٠,٣٤
	النباتات المائية (aquatic plants)	١٠٠,٠٠٠	٠,٤٥
	طائر الحجل(pheasants)	٢,٩١	–
	ديك الخشب (wood cock)	٤,٥	٢,٦
	عقاب :نسرأصلع(bald eagle)	٢,١	–
	المخ (Brain)	٠,١	–
	الكبد (Liver)	١,٩	–
	الدهون(Fats)	٣٥,٧	–

و توجد وكذلك متبقياتها وبتركيز ١×١٠ $^{-٥}$ جزء فى المليون (وتــزداد نسبتها في الغبار الجوى فتصل ٣ وجزء فــى المليــون فــى حيــن تصــل بالمسطحات المائية كالمياه العذبة ١× ١٠ $^{-٤}$ جزء فــى المليــون والميــاه المالحة بالبحار ١×١٠ $^{-٦}$ جزء فى المليون وبالتربة بصفة عامــة ١×١٠ $^{-٢}$ جزء فى المليون وتزداد هذه النسبة (التركيز) بالتربة الزراعية فتصل فــى بعض الاماكن الى ٢ جزء فى المليون) وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هــذا الصدد درجة الثبات العالية والتى تتراوح لبعض أفرادها من ٣٠-٤٠ سـنة وكذلك أيضا مقدرتها على التراكم بمكونات النظــام البيئــى Environmental (componants) والتراكم الحيوى فإنه يمكننا تصور مدى الخطورة التــى تصــل اليها تلوث مكونات النظام البيئى .

وتزداد الفاعلية البيولوجية لأفرادها (Biological activity) بدخول الحلقــات العطرية (Aromatic rings) فى التركيب البنائى لجزيئاتها مما يشــير لأهميــة الإرتباط بين هذه الحلقات وأستبدالها وطبيعة المستقبل الحيوى (Bioreceptor) أو المستقبل البيوكيمائى (Biochemical receptor)

٣-تتمتع مركباتها بإنخفاض معدل تطايرها بدرجة ملحوظــة (Volatilization rate) حيث يصل إلي ١,٥× ١٠ مم ز / ٢٠°م

والنقاط الثلاث السابقة عندما تتجمع وتتوافــر فــى تركيبــه بنائيــة لجزيئى فغالبا ما تتيح له أثر متبقى طويل في الوقت فإنها تظهر شكل وحجم جزيئى معين له أثره على كلا من الصفات الطبيعية والكيميائية للجزيئى وأثر ذلك على النفاذية والتخلل خلال جسم الكائن وإمتصاصه ووصولــه لمكــان التأثير (Site of action) بالمستقبل الحيوى أو البيوكيميائى والذى غالبا ما يكـون بروتينى إنزيمى (يتركب فى بنائه الأولى من سلســلة ببتيديــة طويلــة ذات ترتيب منظم ومتعاقب من الأحماض المرتبطــة ببعضــها بروابــط ببتيديــة وهيدروجينية وكبريتية مما يكسبها التركيب الثانوى والثالثى : البعــد الثــالث الفراغى المتخصص ، حيث تنشأ عن تداخل وتفاعل جزيئى المركــب مــع المستقبل تأثيرات سامة عكسية وغير عكسية (Reversible & Irreversible)

تتراوح بين روابط تساهمية أشتراكية تبلغ قوتها ١٠٠ كيلو كالورى / مـــول وهى أقوى من قوى التجاذب الإليكتروستاتيكى لذا ترتفع سميتها كثيرا لأغلب صور الحياة فى حين أن الروابط الغير تساهمية (Non- covalent bond) لـــها فرصة التفكك عقب الإنتقال والتوزيع وإعادة التوزيع مثـل قـوى الإرتبـاط الأيونية وثنائية القطب .

١-عائلة مركب الددت ومتشابهاته ومماكناته (DDT, Isomers and Analogeus)

إستخدام مركب الددت وعلى نطاق واسع (Broad spectrum) ولفترة زمنية طويلة فى مجال مكافحة الآفات الحشرية والحيوانية علاوة على إستخدامه فى مجال الصحة العامة (Public Health) للتخلص من ناقلات الأمراض الوبائيـــة (Epidemiology disease vectors) كالتيفود والكوليرا والملاريا والطاعون وشـجع ذلك تمتعها بدرجة سمية منخفضة للثدييات والحيوانـــات ذات الـدم الحـار (Warm blooded animals) ولهذا لعب دوره السحرى المعجزة أثنـــاء الحـرب العالمية الثانية كما وصفه تشرشل حيث أستخدم أثناه الحرب تعفـيرا علـى على رووس جنود قوات الحلفاء للقضاء على ناقلات الأمـراض (القمـل - البراغيث) لحمايتهم من إنتقال التيفود والطاعون والتيتانوس بين أفراد جنـود التحالف حتى ظل إستخدامه حكرا على الحلفاء أبان الحرب فقط .

فقد أشارت الدراسات بأن متوسط المأخوذ منه يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) خاصة من عائلة مركب الددت ومشابهاته ومماكناته بالشـخص الأمريكى ٠,٠٣ مللج / ٧٠ كج / يوم .

وكما سبق فمتبقيات هذه المجموعة من المركبات تؤثـــر كثـيرا علـى الصفات الطبيعية والكيميائية للتربة كما تؤثر على الميكروفونا بالتربة كذلـك فلها تأثير سيئ على الطيور والأسماك والأعـداء الحيويـة (Natural enemis) لانتشارها فى الهواء الجوى ، جدول رقم(١٧-٢) .

وكما سبق تفرز هذه المركبـات ومتبقياتـها بلبـن الأمـهات الثدييـه لصغارها الرضع كما أن بعضها ينتقل خلال المشيمة من الأم إلي الأجنة .

جدول رقم (١٧-٢) :تركيز السموم الهيدروجينية العضوية المكلورة فى الهواء :

المركب	هواء مدينة لندن (Abbott, 1966)	هواء مدنيـــــة Barbados (Risebrough) 67
بارا-بارا-ددت (p,p - DDT)	٣,٨ × ١٠ ⁻³	٤,٥×١٠⁻٨
بارا-بارا-ددءا (P,P-DDE)	٧,١×١٠⁻³	١,٤×١٠⁻٤
أورثو-بارا-ددت (O,P - DDT)	--------	٥×١٠⁻٩
بارا-بارا-ددد (P,P,DDD)	٣,٨×١٠⁻³	٤,٣×١٠⁻³
ديلدرين	٢,٦×١٠⁻٢	٥,٤ ×١٠⁻³

وتتحدد مسارات إنهيار أفراد هذه المجموعـــة Degradation pathways) سواء أكان إنهيار طبيعى : تحول طبيعى (Transformation) أو تحول حيـــوى (Metabolism : Biotransformation) فى مسارات هى ،شكل رقم (١٧-١) :

أ- مسار هدمى بنزع جزيئى كلوريد الـــــهيدروجين (Dehydrochlorination) وذلك لقرب ذرة الكلور من ذرة الهيدروجين سواء أكـــان الـــهدم بفعـــل العوامل البيئية أو الكائنات الحية المختلفة خاصة الــــهدم نتيجـــة الفعـــل الميكروبى (Microbial effect) أو بفعل إنزيم الديهيدروجينيز .

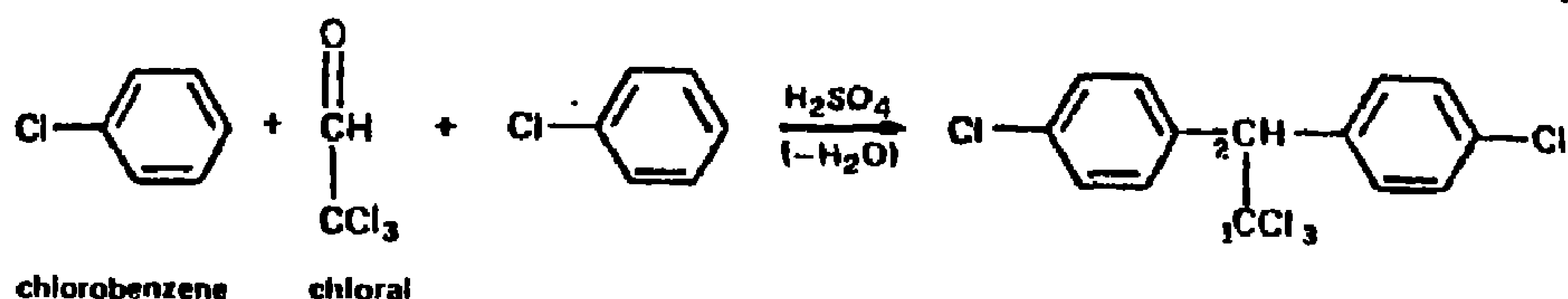
ب- مسار هدمى بإزالة ذرة الكلور أو أكثر (Dechlorination)

جـــ- مسار هدمى بإدخال مجاميع هيدروكســيلية (Hydroxylation) والـــذى يؤدى لزيادة الطبيعة القطبية لأفراد هذه المجموعة وهو بدوره ما يسهل هـــدم المركب لمركبات أخرى غالبا ما تكون أكثر قطبية تمـــهيدا لإخراجـــها مـــن الجسم مثل المماكن ددا : (DDA)

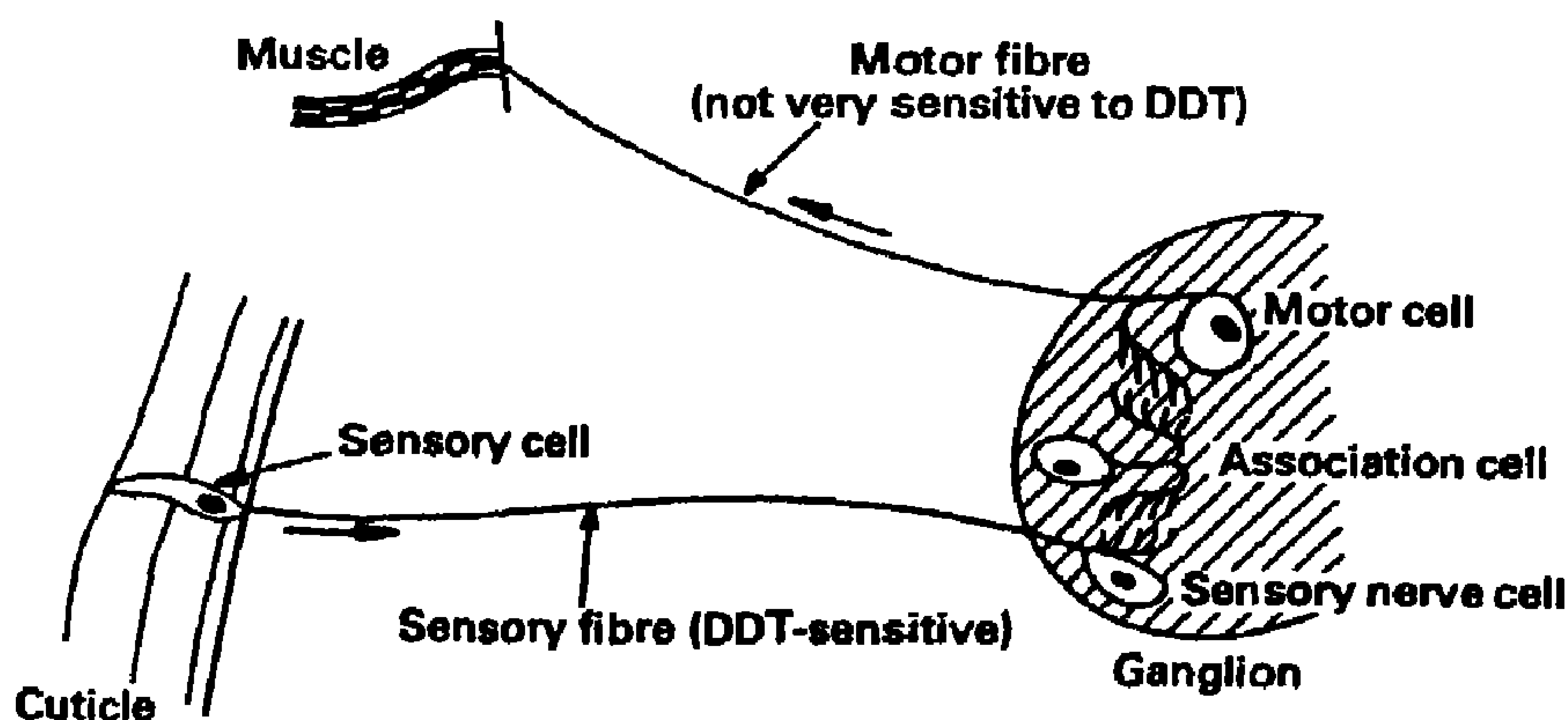
[O]
?
[O]
some insects
dicofol
- HCl
insects, birds, mammals
DDT
DDE
microorganisms, animals, plants
[O]
FW-152
TDE
-HCl
DDMU
H_2
DDMS
-HCl
DDNU
DBP
DDDH
DBH
DDA
→ feces and urine, free or as conjugates
DDM (DBM)

<u>شكل رقم (١٧-١)</u>: مسارات هدم مركب الددت

ويلعب مركب الددت كمركب غير مسبوق ومشابهاته (Isomers) ومماكناته (Analogues) دورها الأولي كسموم عصبية (Neuro toxicant) على محور الخلية العصبية الحسية أكثر من محور الخلية العصبية المحركة و المغذية للعضلات المنقبضة (عدا التركيزات العالية) ، شكل رقم (١٧-٢) حيث تعزى سميتها لنفاذها وإنتقالها عبر الأغشية وقدرتها على حث غشاء محور العصب لنفاذية أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة ومن المثير للدهشة أن أول من خلق هذا المركب هو الطالب زيدلر سنة ١٨٤١ ولم تكتشف خواصه السامة إلا على يد الباحث Paul Muller سنة ١٩٣٩ بشركة سيبا جيجي بسويسرا .



وكما سبق فجزيئات هذه السموم ذات سمية منخفضة للثدييات وذوات الدم الحار وسمية عصبية لامسة عالية للكائنات الحية المستهدفة كالحشرات والأكاروسات والحلم وناقلات الأمراض الوبائية فتؤدى لاثارة زائدة (Hyper excitation) كالإرتجافات الجسم وزوائده ثم تشنجات مركزية وطرفية (central and periferal convulsions) وتخبط فى الحركة مع تكرار الوقوع ثم تفقد الحركة ببطئ فشلل فموت خلال ٢٤ ساعة لفشل فى عضلات التنفس .



شكل رقم (١٧-٢): شكل تخطيطى يوضح القوس الإنعكاسى (Reflex arc) والليفة الحسية الحساسة لمركب ددت

أما الأعراض الهستولوجية فتظهر فى صورة ذوبـــان مجـــارى الأليـــاف العصبية وتحلل الأنوية وخلايا المخ والعقـــد العصبيـــة وتكتـــل الكرومـــاتين النووى بالخلايا العصبية وتحلل أجسام جولجى وتخريب الألتقاءات العصبيـــة العضلية كذلك فأعراضها المزمنة (Chronic symptoms) تشير أيضا لتأثيرهـــا على الجهاز العصبى والمؤدى لتـــهيج معـــوى (Gastro Intestinal Irritiation) وفقدان الشهية (Anorcxia) ودوران وغثيان (Nausea) ونقص بالوزن وإجـــهاد (Fatique) وأنيميا تؤدى لصداع (Headeche) لإضطراب المخ ومراكز الحركـــة بالقشرة المخية . كما تظهر تغيرات فى صورة مـــوت موضعـــى (Local necrosis) الكبد ونقص عدد كرات الدم البيضاء وتضخم وزيادة وزن الكبـــد (٤٠%) وتظهر متبقيات المركب في البول واللبن .

وكما سبق فلمركب الددت خاصة درجة ثبات عالية جـدا (High stability) فتصل فترة بقاء مخلفاته لأكثر من ٤٦ سنة فكانت الكمية المتبقية من مخلفاتـه على الأسطح بعد مرور ١٧ سنة هى ٣٩ % من الكمية الأصليـــة وبجـــانب الأثر المتبقى الطويل فله ضغط بخارى منخفض فيبلـــغ ٢,٥ × ١٠^{-٤} نيوتـــن /م٢ .

وينتمى المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) الـــى مرتبـــة السمية الاولى (Class : I) وهو شديد السمية جـــدا (Extreamely toxic) فتبلـــغ قيمـــة أقصـــى تركـــيز مســـموح بتواجـــده فـــى هـــواء منطقـــة عمـــل (Maximum Allowable Concentration : MAC wz) هو ٠,١ مللج/م٣ هواء ويبلـــغ أقصى تركيز مسموح بتواجده فى المياه المســـتخدمة فـــى الشـــرب أو فـــى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses : MACw) هو ٠,١ مللـــج / لـــتر ماء

أما الحد المسموح بتناوله يوميا مع الغذاء أو ميـــاه الشـــرب (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٠٥

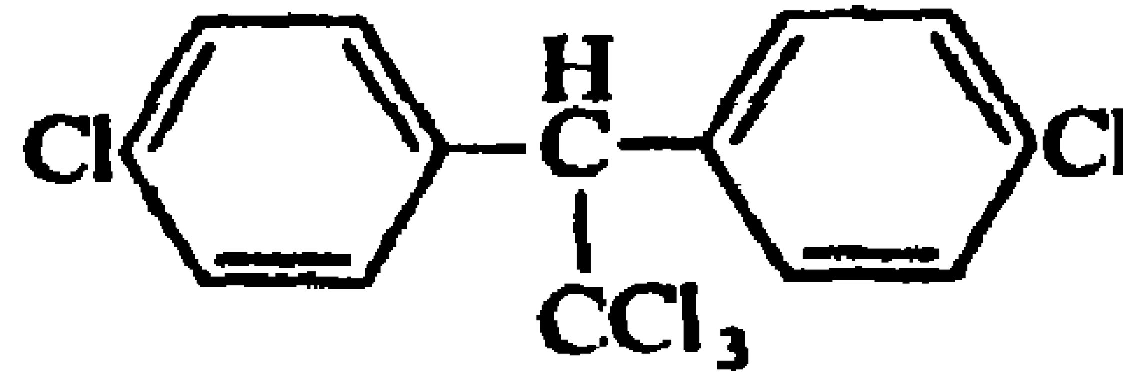
وتتراكم جزيئات المركب حيويا (Bioaccumulation) فى الأنسجة الدهنيـــة كما أنه يفرز مع لبن الأمهات الثديية مما له خطورتة البالغـــة علـــى صحـــة الرضع الصغار فمستوى الأمان المسموح به بـــاللبن ٠,٠٥ وبـــاللحوم ٥,٠ وبالحبوب ٠,١ مللج / كج (جزء فى المليون) .

ولمركب الددت معامل حرارى سالب (Negative temperature coefficient) فتزداد سميته وفاعليته البيولوجية بإنخفاض الحرارة ولهذا فهو شديد السمية على الحشرات ويكون أقل سمية على درجات الحرارة المرتفعة أى مع ذوات الدم الحار من الحيوانات كما يؤثر على الطيور والأعداء الحيويه والأسماك .

ولمركب ددت ثلاث متشابهات (Isomers) تتفاوت كثيرا من حيث درجة سميتها وثباتها وهى :

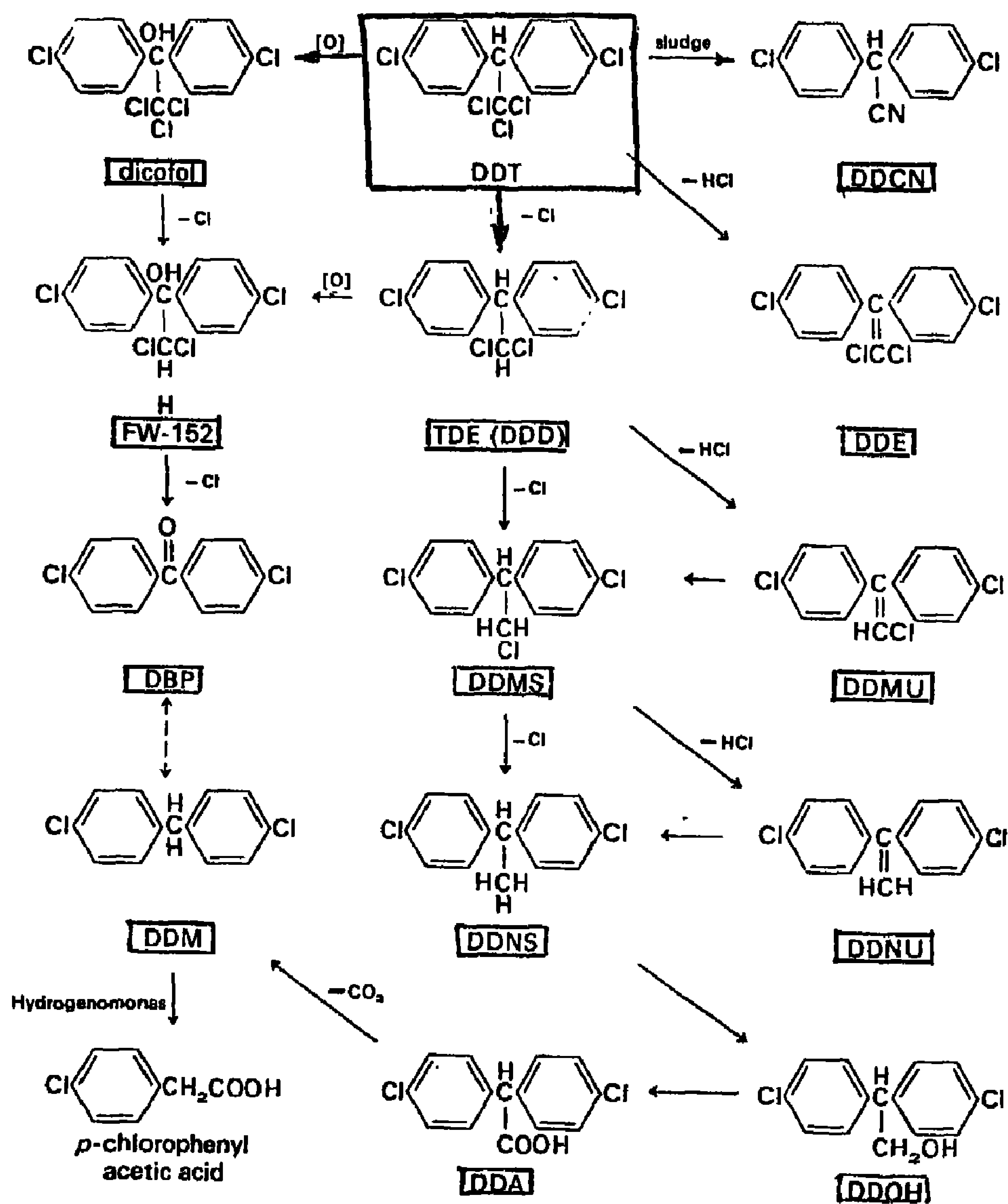
١- المشابه بارا-بارا-ددت (P,P - DDT):

- حيث يكون موضع ذرتى الكلور بالحلقتين فى الموضع بارا
- وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) ٢٥٠ مللج/كج فهو اعلى المشابهات الثلاثة سمية وتعزى إليه الفاعلية البيولوجية كسم عصبى لامس يؤثر على إنزيم ATP - ase
- وتبلغ نسبته فى المركب من ٦٥- ٨٥%
- أما فترة بقاء ٩٥% من متبقياته ($t_{0.95}$) هى ٣٠ - ٤٦ سنة حيث أن الروابط المكونه للجزيئى هى روابط كربون - كربون (C-C) وروابط كربون وكلور (C-CL) وكربون وهيدروجين (C-H) وكلها روابط تحتاج على الأقل إلي ١٠٠ كيلو كالورى لكسرها .



1,1,1-TRICHLORO-2,2-BIS(*p*-CHLOROPHENYL)ETHANE

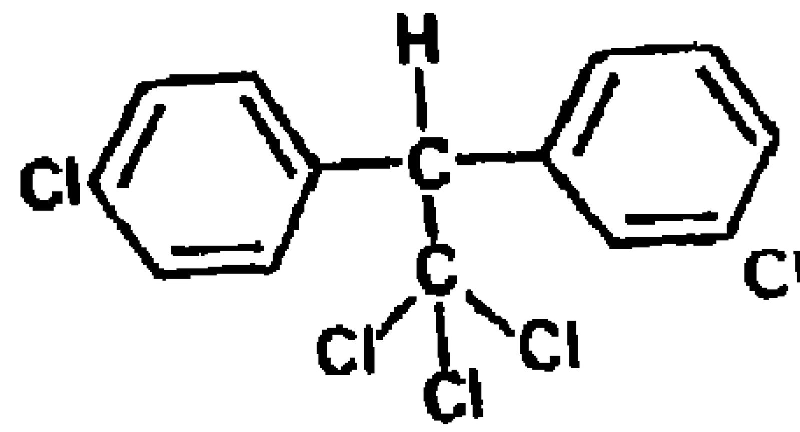
- يتراكم المشابه بالأنسجة الحيوية خاصة الأنسجة الدهنية كما يفرز بلبن الأمهات الثديية لصغارها بلبن الرضاعة .
- ويصل الحد المسموح بتناوله يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٢ مللج / كج / يوم
- يتحول (يمثل) حيويا فى الثدييات (Mammals : M) وتحت الظروف البيئية تحولا طبيعيا (Trans formation) كما تمثله المعاملات التالية :



شكل رقم (١٧-٣): التحولات الحيوية والطبيعية للمشابه بارا-بارا ددت

٢- المشابه اورثو - بارا - ددت :O,P - DDT

- حيث يكون موضع إحدي ذرتى الكلور بالحلقتين فى الوضـــع أورثــو و الثانية بالوضع بارا
- والمشابه أورثو بارا أقل فى سميته من المشابه الأول بارا بارا- ددت
- تبلغ نسبتة بالمركب ١٠-١٥ %



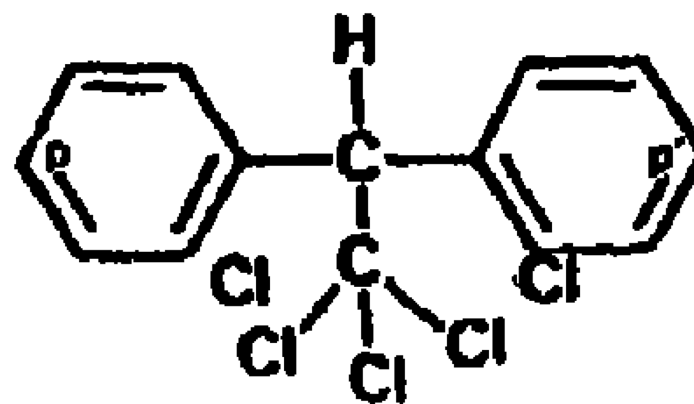
1,1,1-Trichloro-2-(o-chlorophenyl-2-(p-chlorophenyl) ethane;

(p,p'-DDT)

- والمشابه اورثو - بارا اقل ثباتا من المشابه بارا- بارا حيــث يبــدأ فــى التحلل الحرارى فدرجة انصهاره ٧٤°م
- يتحول حيويا (يمثل) بالثدييات والنبات الى ممثلات أقل سمية وثبات

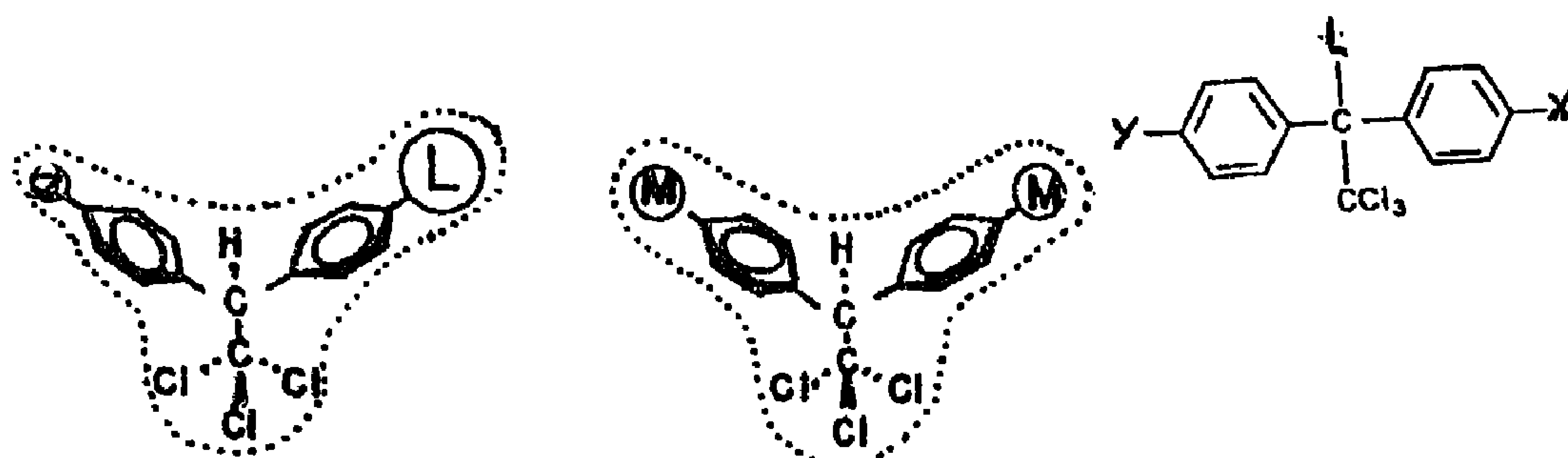
٣-المشابه أورثو أورثو- ددت (O,O - DDT) :

- حيث يكون موضع ذرتى الكلـــور بكلتــا الحلقتيــن بــالموضع أورثــو ٢و٢- بس (أورثو كلوروفينيل) ١,١,١ - تراى كلوروايثان
  [2.2-bis (O-chlorophenyl) 1,1,1-trichloro ethane]
- أقل المتشابهات سمية وتبلغ نسبته بالمركب ١% درجة انصهاره ٩٣°%



1,1,1-Trichloro-2,2-bis(o-chlorophenyl) ethane

مما سبق يتبين كيف يلعب تصميم تركيبة الجزيئـــى (Structure design) دورها الفعال من حيث السمية ومحاولات إكتشاف مماكنـــات أخـــرى فعالـــه للمركب علاوة على شرح آلية فعلها فاللوصول لأقصى تفاعل متداخل بيـــن تصميم هذه التركيبة والمستقبل الحيوى يجب وأن يكون الحجم الكلى للجزيئـى يساوى مجموع أحجام المجاميع المكونة للجزيئ :



أى الحجم الكلي للجزيئى = L + Z +Y+X

حيث يعد هذا الحجم الكلى للجزيئى حجم حرج وأى إنحراف عنه يـــؤدى لإنخفاض التفاعل المتداخل وبالتالى السمية لعدم حـــدوث إنطبـــاق (Fitting) قوى وجيد على سطح المستقبل حيث شكل وحجم الجزيئى الجديد لـــم يكـــن مطاوع (Fellexible) لشكل أو لإطار العمل الخارجي (Outer frame work)

فعند استبدال المجموعة (X) او (Y) بالمجموعة (M) والمتماثلة معها في الحجم والسمية لذرة الكلور تقريبا لم تؤدى لتغير فى سمية المركـــب أمـــا عند استبدال المجموعة (X) بالمجموعة (L) ذات الحجم الأكـــبر مـــن ذرة الكلور و عند إستبدال المجموعة (Y) بالمجموعة (Z) ذات الحجم الاصغـر من ذرة الكلور أدى ذلك لضياع سمية المركب .

وبإختيار ٢٥ مركب مماكن لمركب ددت ولهم نفس التركيبـــة البنائيـــة العامة حيث (X) و (Y) مجاميع هـــالوجين أو ألكوكســـى أو ألكيـــل أو ثيوالكيل ، ثم حساب معاملات الإنحدار لها وقياس معـــامل الإرتبـــاط بيـــن التركيب والسمية بدون إضافة أو بإضافـــة المنشـــط بـــبرونيل بيوتوكســـيد (piperonyl butoxide) ثم الحصول على المعادلتين :

	n	s	r
لو LD_{50} = ٣,٢٤+١,٥٢ امج Es + ١,٦٥	٢٥	٠,٤٠	٠,٧٣٦
لو LD_{50} = ٢,٦٩+١,٨٥ امج Es + ٠,٨٥	٢٥	٠,٣١	٠,٨٧٤

حيث وجد أن أعلى إرتباط يكون بين ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) و (E^2s) والمشير لأهمية العلاقة بين شكل وحجم الجزيئي الفراغي والسمية ، وهو ثابت مشتق من ثابت معدل التحلل الحامضي والقاعدى للإسترات :

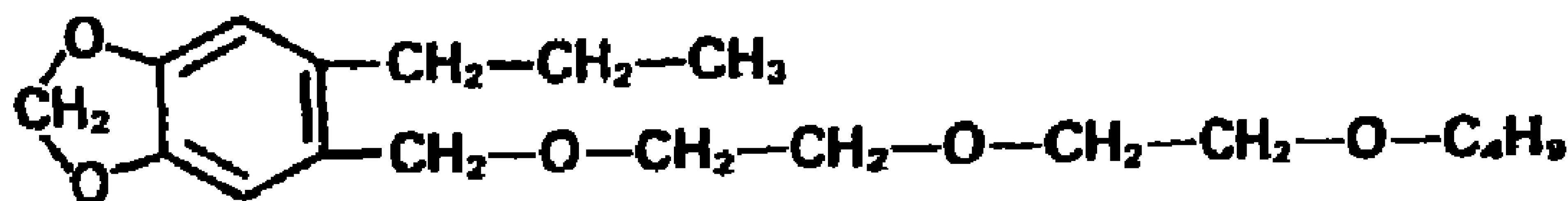
ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) = لو a(K/K.) = لو b(K/K.) – $P^* \delta^*$
(Esteric Substitution constant : Es)

حيث : K0 ، K هى ثابت معدل التحلل للمركب الغير مستبدل والمستبدل :
P* هي ثابت التفاعل ويماثل لقيمة (P) بمعادلة هامت
حيث تأخذ العلاقة بين النشاط التركيبى والفاعلية (Es) شكل قطع مكافئ (Parobolic) شكل رقم (١٧-٤)

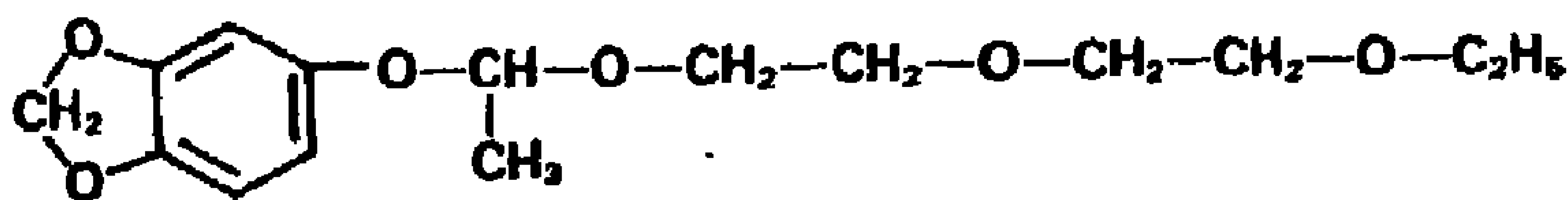
مما سبق نستنتج أن مماكنات مركب الددت الأصغر منه أو الأكبر منه غير فعالة (Inactive) ، ومع وجود ظاهرة الرنين (Resonance) بالمركب يمكن إهمال قيمة (Es) وبإعتبارها تساوى صفر فتصبح المعادلة :

ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) =لو b(K/K.) = $P^* \delta^*$

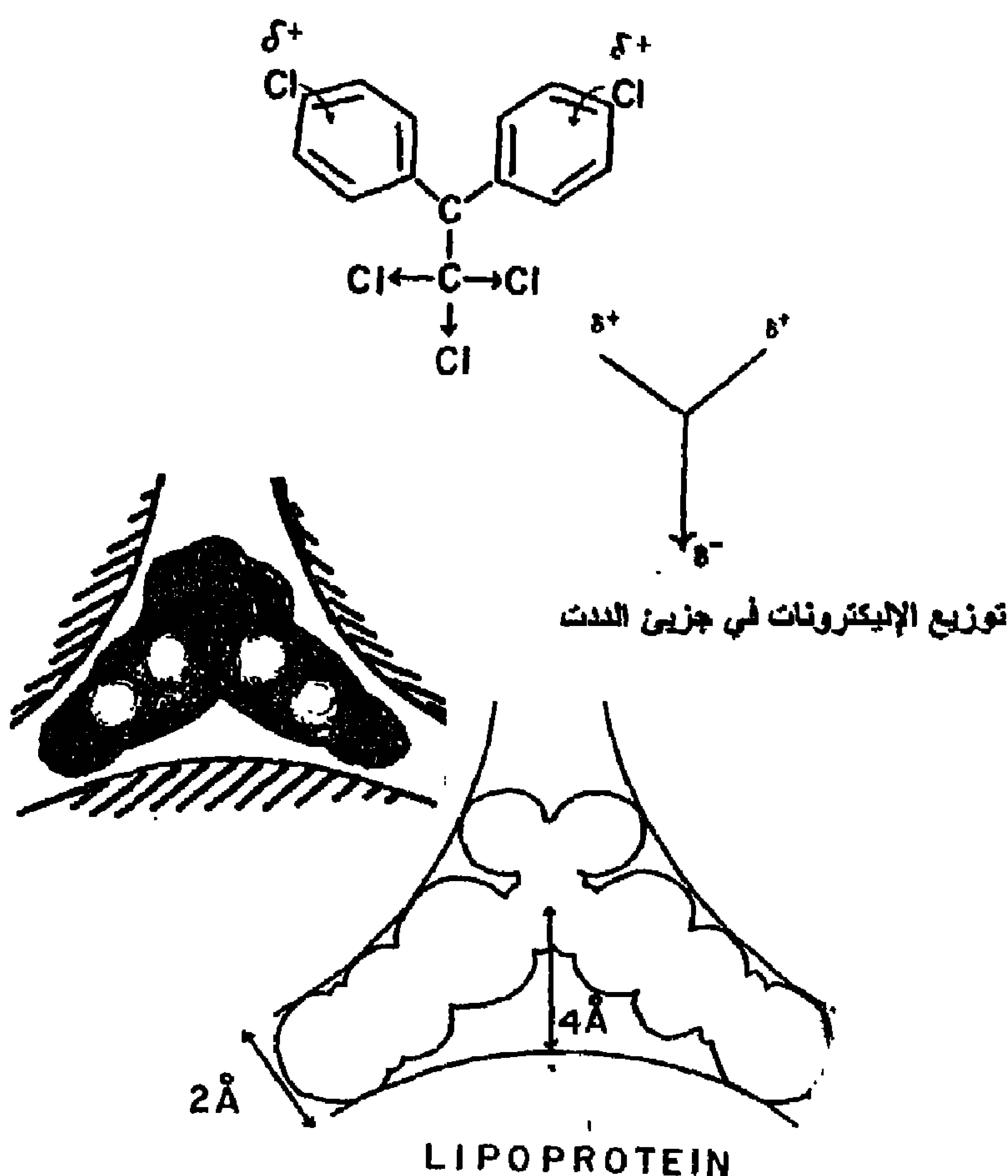
ولقد لوحظ أن إستخدام المنشط بيرونيل بيوتوكسيد أدى لتحسين الارتباط حيث أن المنشط مثبط قوى لنظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) والذى يمثل جزيئى المركب تأكسيديا فتظهر فاعلية الجزيئى بتثبيط النظام الإنزيمى المؤكسد له (أو المثبط له) ولهذا تعد السمية المنشطة مقياس جيد للسمية الداخلية (Intrinsic toxicity) والتى تخفض السمية للحد الأدنى للتأثيرات التمثيلية .



Piperonyl butoxide



Sesamex



شكل رقم (١٧-٤): موديل إفتراضى يوضح إمكانية إنطباق مماكنات الددت والمحتوية على مجاميع مختلفة على المستقبل

وطور Holan نظرية موقع المستقبل لشرح الفاعلية البيولوجية (السمية) من خلال مركب الددت ومماكنه بارا- إثيوكسى ولكلاهما سمية متساوية وإمكانية إنطباق (Fitting) على المستقبل الحيوى بسهولة فالحجم المحدد بموقع المستقبل لمجموعة الهالوجين أو الألكوكسى المستبدلة على الحلقة ، فالخط الواصل (المتصل) ، شكل رقم (١٧-٥) يشير لقوى فان درفالس والمحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسى السالبة ثنائية القطب (Negative atom dipoles) ومن هنا يمكن لجزيئى الددت ومماكناته القدرة على توزيع نفسه فى غشاء العصب الليوبروتينى ويتداخل معه فترتبط الإستبدالات بحلقة الفينيل بطبقة البروتين ربما خلال الشحنه المنتقلة للمعقد (Charge transfer complex) حيث

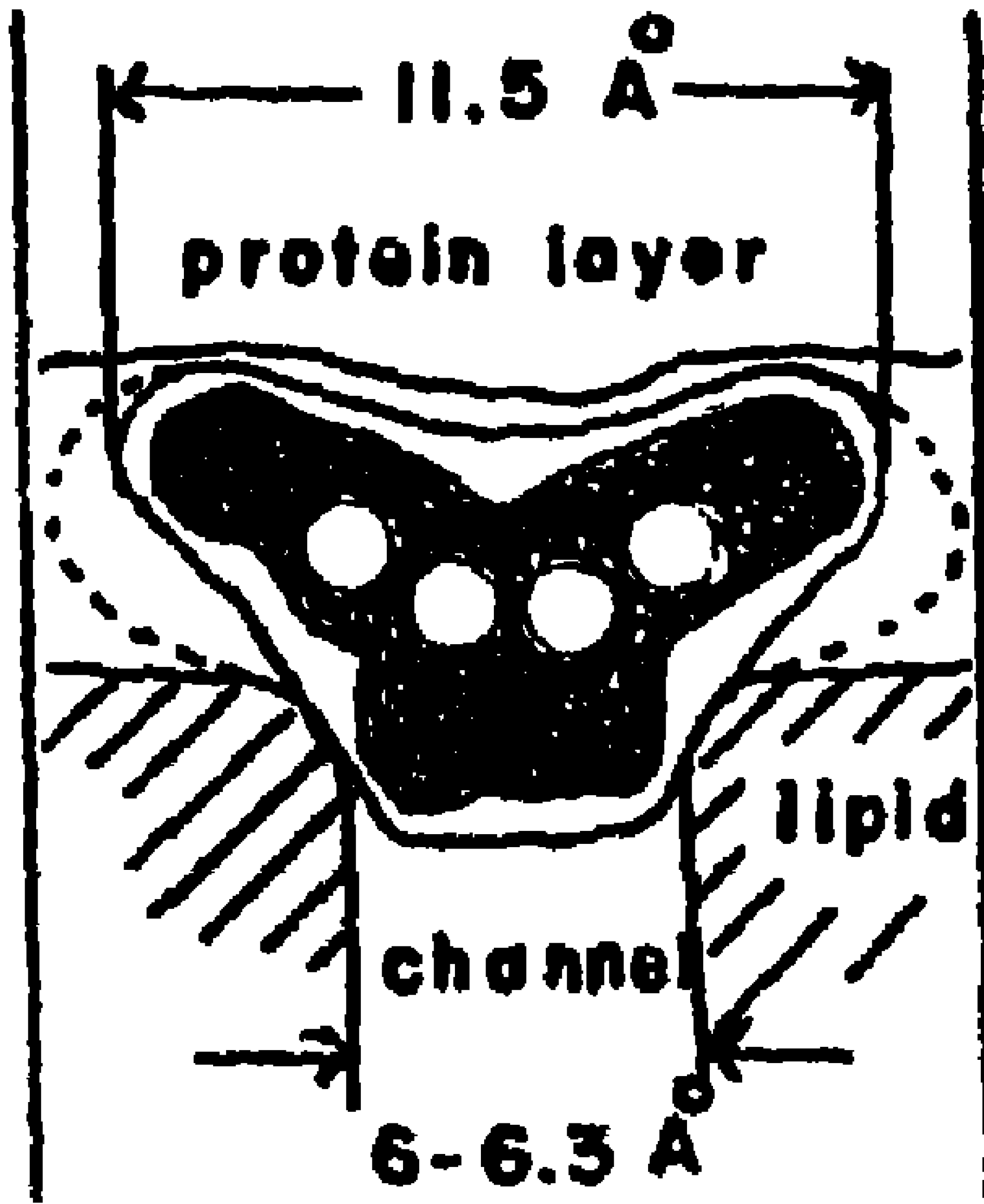
تكون الحلقتين عموديتين على تجويف المستقبل أما السلسلة الجانبية -)
CCl_3) أو الداى كلورو سيكلو بروبان فتثبت نفسها جيدا فى قناة غشاء العصب وبهذا الوضع يحث جزيئى ددت القناة لتظل مفتوحة فتفقد أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة .

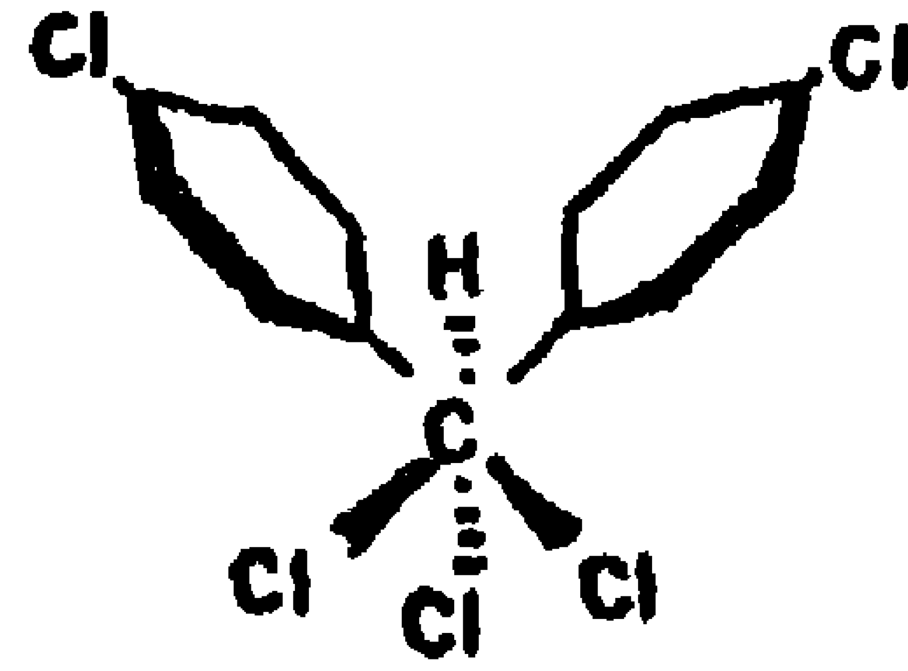
وقوى فاندرفالس قوى تجاذب ضعيفة بجميع الجزيئات القطبية والغير قطبية والتى تفتقر للقطبية الدائمة ، لذا تزداد أهمية وجودها بجزيئات السموم الغير قطبية فهى قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغى فتحدث إزاحات لحظية تؤدى لقطبية مؤقتة تؤدى لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى ، وتلعب هذه القوى دورها فى التفاعل بين الجزيئات الداخلية ومواد التفاعل الإنزيمية.
وكلما زاد تفرع السلسلة بالجزيئى تنخفض قوى فان درفالس لصغر مساحة حجم الجزيئى فيقل الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات.
والمركبات المحتوية على هذه القوى تزداد نشاطها لمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب للنواة بزيادة طول السلسلة وحتى ست ذرات كربون ثم تقل وتظهر مثل هذه القوى بوضوح بالإحلالات الساحبة للاليكترونات ذات التأثير الحسى السالب (Inductive effect : - I)

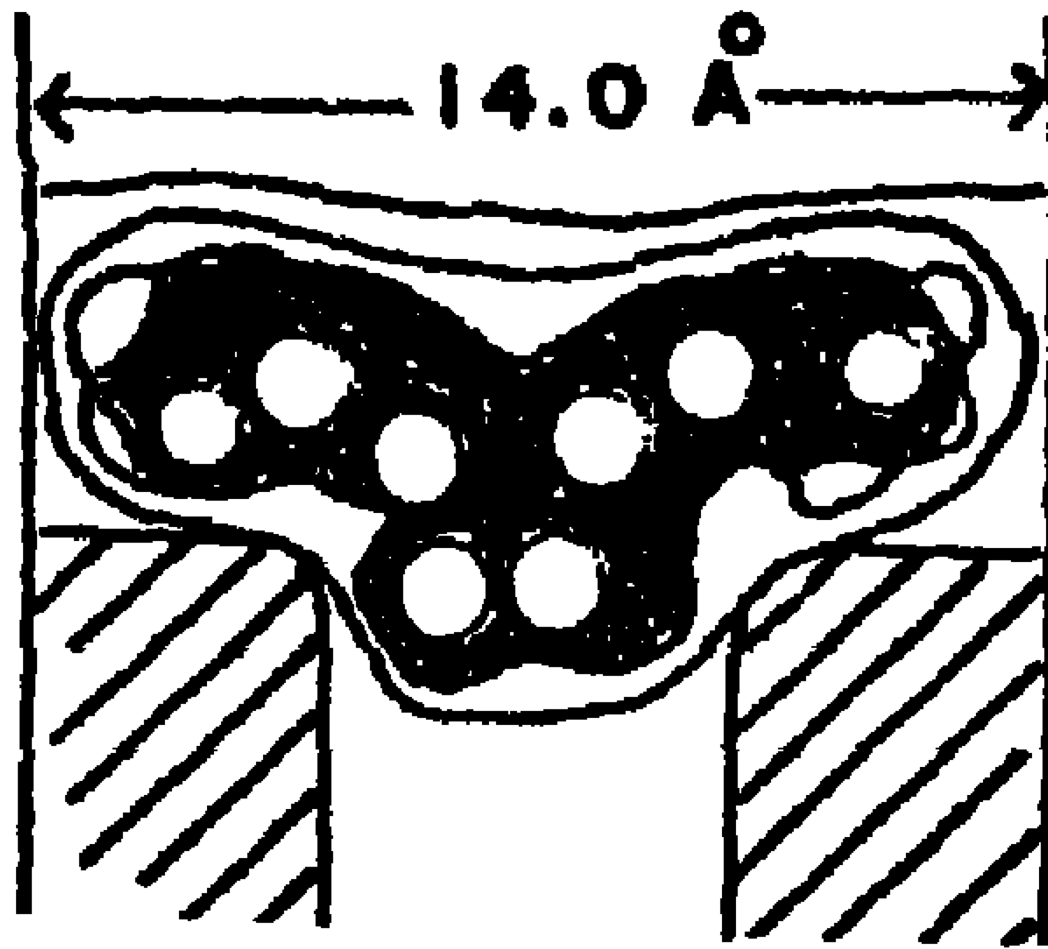
ويعتمد إنتشارها على تجزيئتها أى على معيار ثابت التجزيئى زيت / ماء (Oil / water PartitionConstant : π) وهو معيار يرتكز على الصفات الطبيعية لها (الليبوفيليه) حيث :

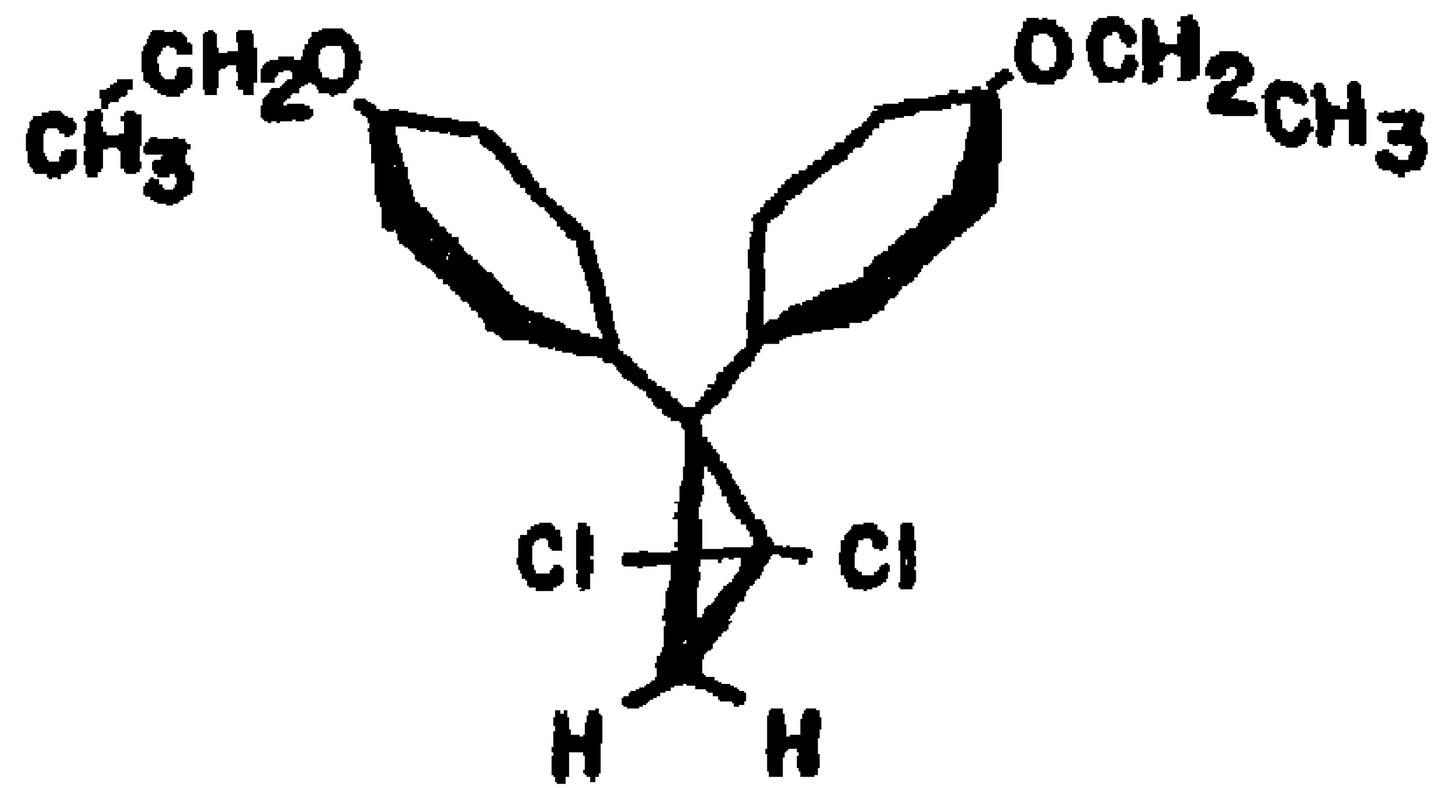
$a = CPx$ لو $b + p$

حيث p : معامل التجزيئى زيت / ماء و يصنف ليبوفيلية المركب عن طريق قياس التأثيرات الهيدروفوبية للجزيئى .
C : التركيز اللازم من جزيئات المركب لإظهار الإستجابة
a و b : ثوابت
وتكون بذلك الطاقة الحرة اللازمة للتغير الناتج عن الإستبدال لصورة أخرى هي :
(π) = لو Px (المركب المقابل والمحتوى على المجموعة المراد إستبدالها)
حيث : P معامل تجزيئى أوكتانول/ماء
: π مماكن لثابت هامت









شكل (١٧-٥) : قوي فان در فالس المحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسي السالبة ثنائية القطب

ومن المناقشة المقتضبة السابقة يتبين أن إجراء أى إستبدال بالجزيئى يؤدى إلي تغير شكل وحجم والوزن الجزيئى ، أى يؤثر على هذه العوامل الثلاثة معا مما يؤثر بدورة على درجة السمية :

- فإستبدال ذرات الكلور بالحلقتين العطرتين بذرات هالوجين آخر يؤدى لتغير السمية (الفاعلية البيولوجية) تبعا للتسلسل التالى :

فلور > كلور > بروم > يود

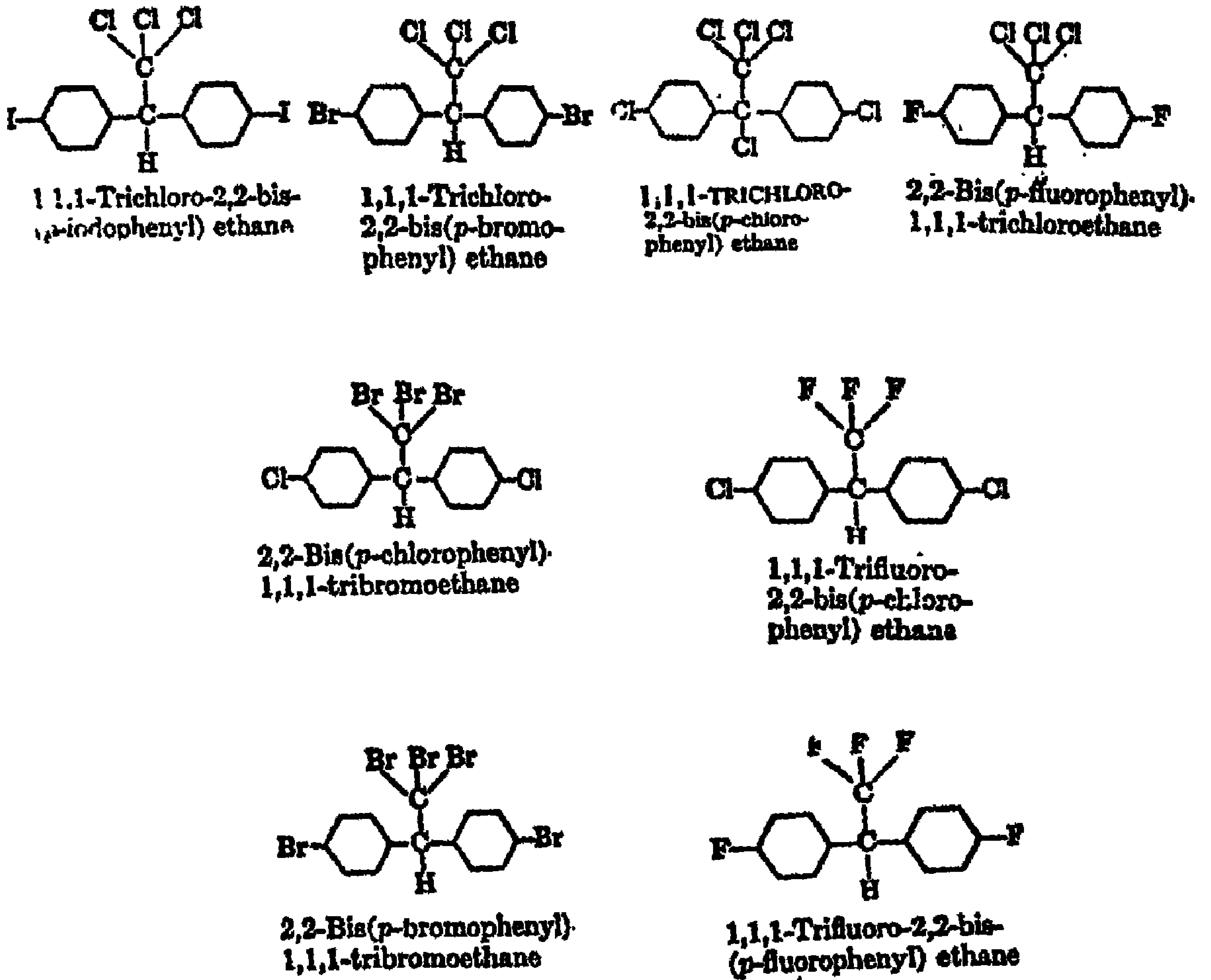
إتجاه إنخفاض السمية و هو نفسه إتجاه زيادة القطر الذري لذرة الهالوجين

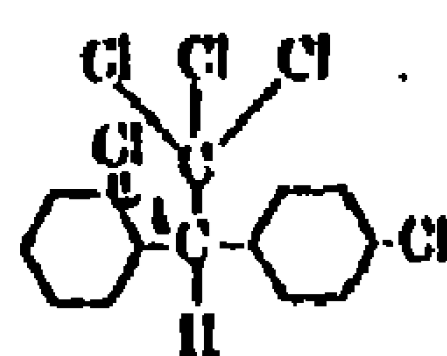
حيث أعطى الفلور مركب أشد سمية عن الكلور بمركب الددت لكنه يتـأدرت (Hydrated) علاوة على أنه عالى السمية للثدييات وذوات الدم الحار .

- اما بالنسبة لمجموعة التراى كلوروايثان فوجد أن سمية المركب تصـل أقصاها تبعا للترتيب التالى أيضا :

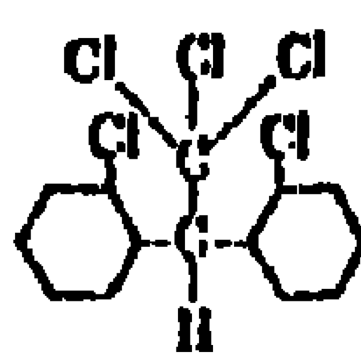
الفلور > الكلور > البروم > اليود > الميثيل >الميثوكسي >النيترو > السيانيد

مع الأخذ فى الإعتبار أن عمليات التمثيل (Metabolism) لجزيئى الـــددت ينتج عنها ممثلات (Metabolites) هى فى الواقع مماكنات للمركب تتفاوت فـــى درجة سميتها تبعا لبنائية تركيبها وهو ما يتوقف بدوره على شكل و حجـــم و الوزن الجزيئي للممثل الناتج :

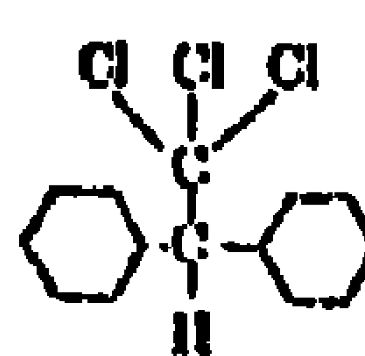




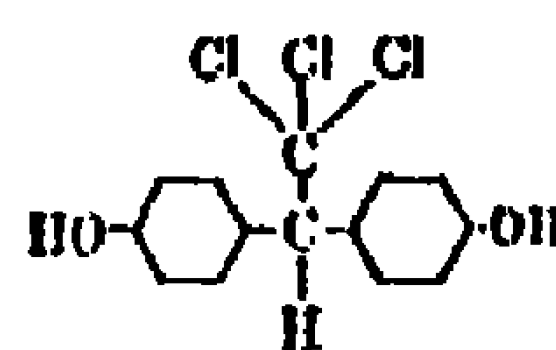
2-*o*-Chlorophenyl-2-*p*-chlorophenyl-1,1,1-trichloroethane (*o,p'*-DDT)



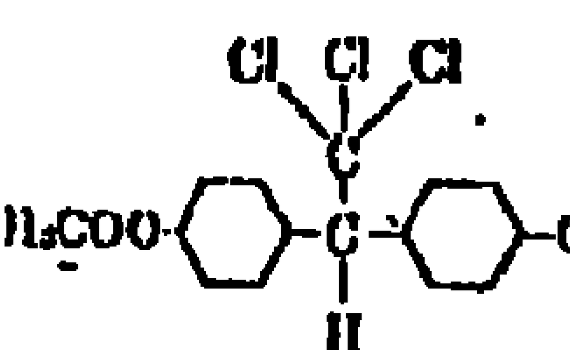
2,2-(*o*-Chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (*o,o'*-DDT)



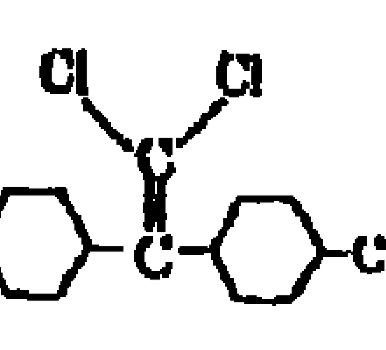
2,2-Diphenyl-1,1,1-trichloro-ethane



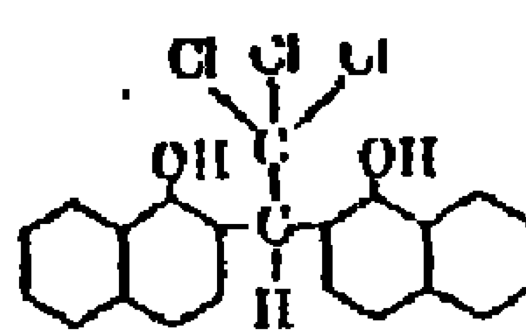
2,2-Bis(hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane



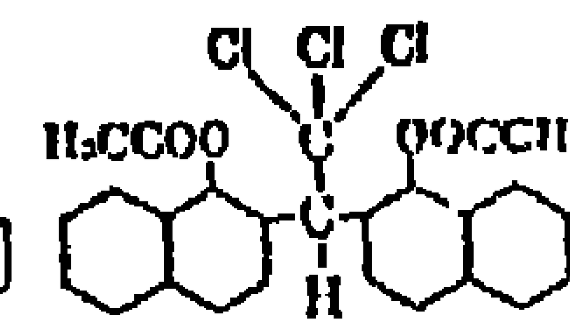
2,2-Bis(acetoxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane



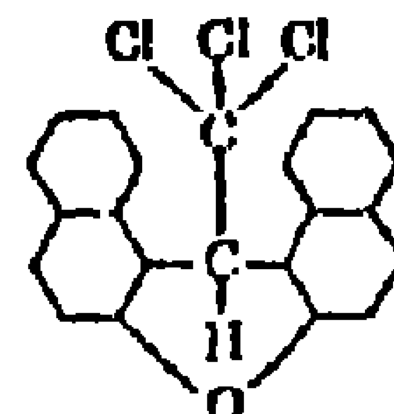
2,2-Bis(*p*-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene



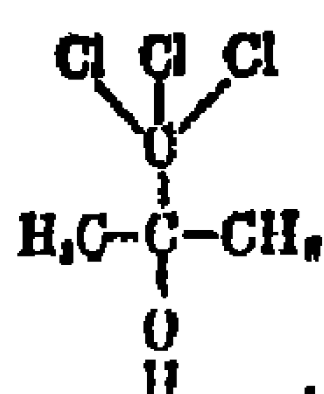
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(1-hydroxy-naphthyl) ethane



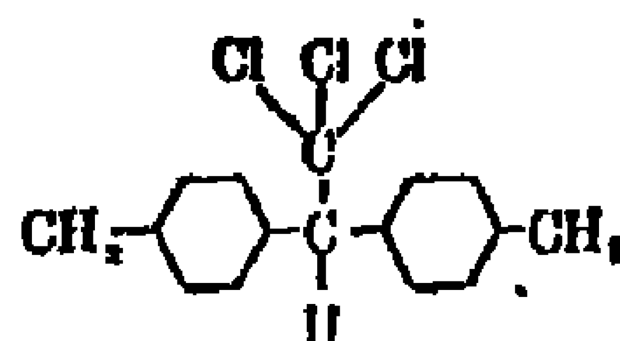
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(1-acetoxy-naphthyl) ethane



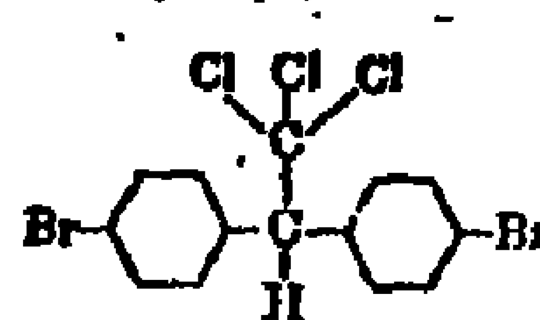
1,1,1-Trichloro-2,2-anhydro-bis-(2-hydroxy-naphthyl) ethane



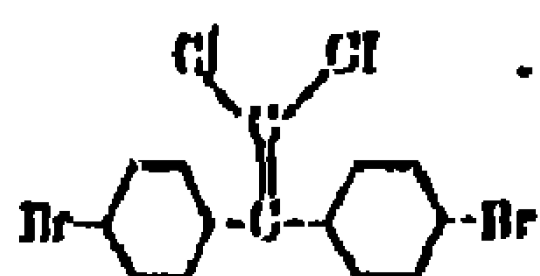
(1,1,1-Trichloro-2-methyl-2-propanol)



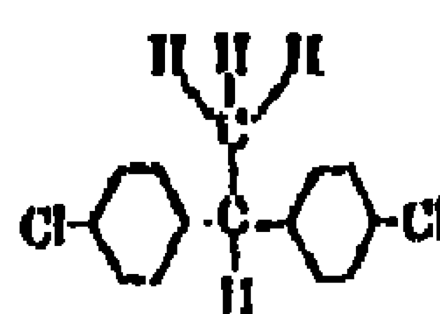
1,1,1-Trichloro-2,2-di-*p*-tolyl ethane



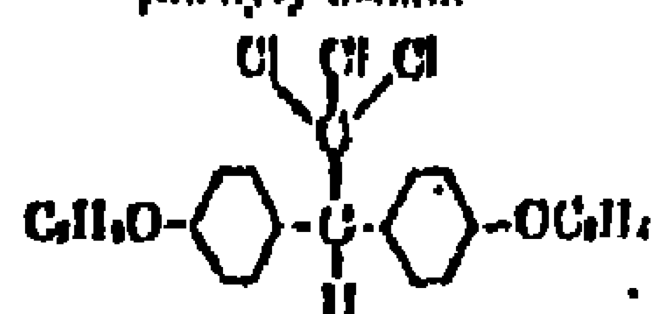
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(*p*-bromo-phenyl) ethane



1,1-Dichloro-2,2-bis(*p*-bromophenyl) ethylene



1,1-Bis(*p*-chloro-phenyl) ethane



1,1,1-Trichloro-2,2-di-*p*-methoxy-phenyl ethane

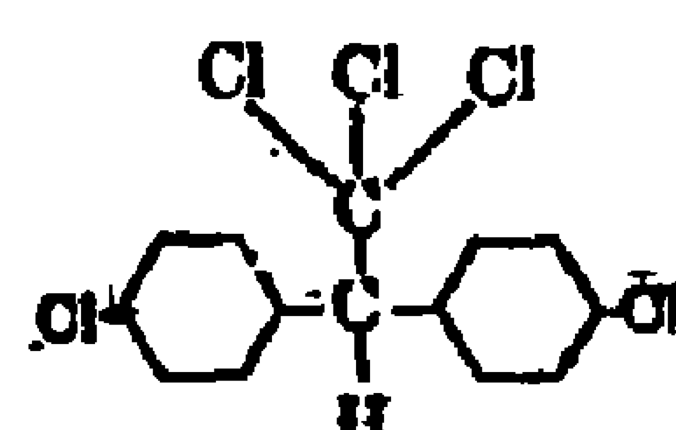
وبناء علي الإستيدالين السابقين تناول كثير من العلمـــاء شـــرح آليـــات (ميكانيكيات) فعل جزيئات هذه السموم بناء على تركيبها البنائي و الفراغـي و هي :

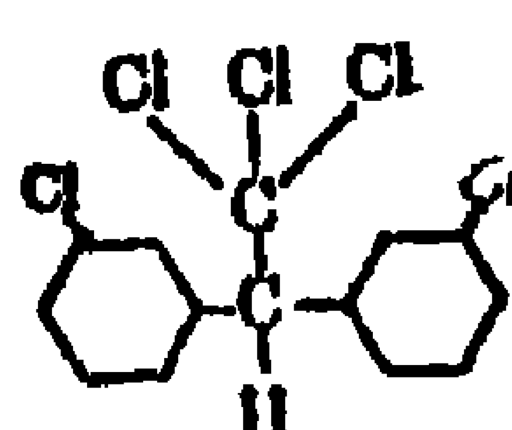
• **نظرية لاوجر (Lougor theory) :**

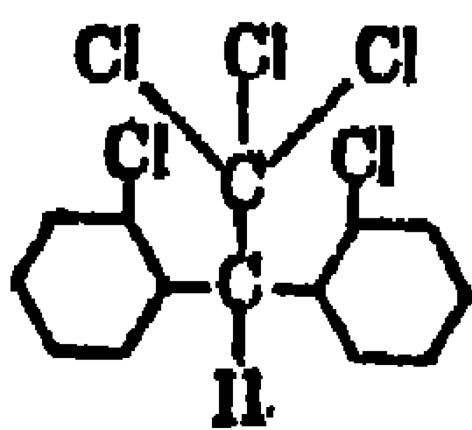
حيث أعزيت سمية مركب الددت إلي الموائمة العالية بين جزيئى المركـــب و الكوليستيرول كمكون عام للأنسجة العصبية حيث توقع حدوث دمـــج بعـــض الليبيدات الهامة فى الخلية العصبية والتى تسبب حالة من الإثارة (Excitation) وذلك لإحتواء جزيئى المركب على :

١-مجموعة ٢و٢- بس بارا - كلوروفينيل :

ولقد إعتبرها المجموعة الخاصة بالنشاط السام للجزيئى نتيجة إرتباطـــها بالجزيئى البروتينى فى غشاء محور العصـــب (Axon membrane) . ولـــهذا يؤدى الإختلاف في موضع ذرتي الكلور بها إلي تكوين مشـــابهات (Isomers) متفاوتة السمية حيث كان : المشابه : بارا - بارا أكثر سمية مـــن المشـــابه : ميتا- ميتا و الذي بدوره أكثر سمية من المشابه : أورثو - أورثو .


بارا-بارا


ميتا-ميتا

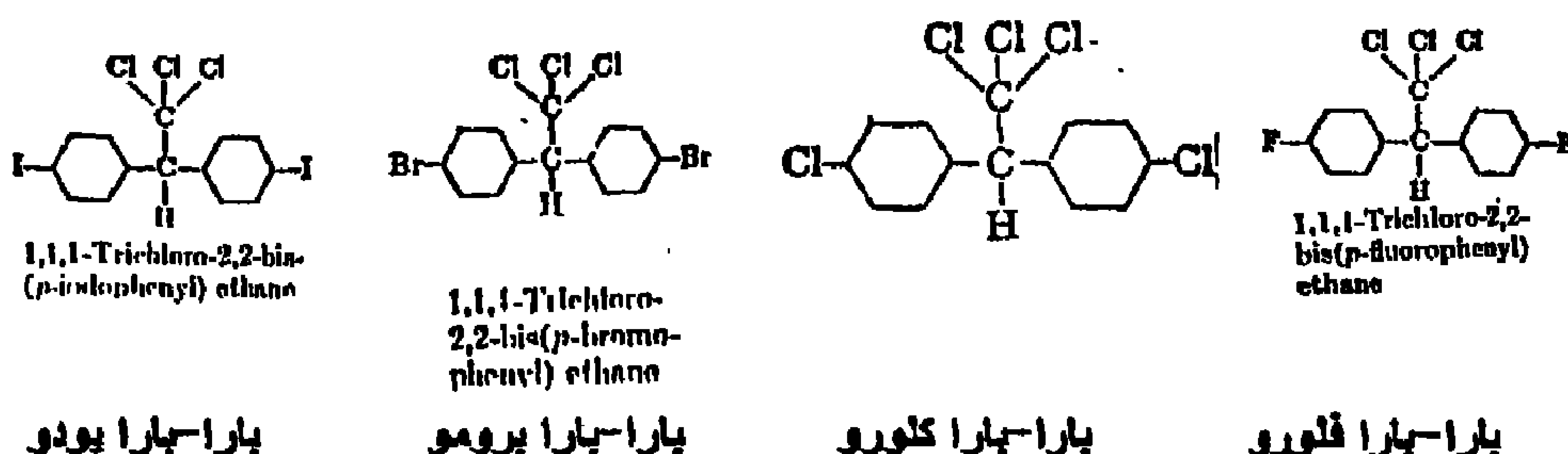

أورثو-أورثو

ويلاحظ أن هذا الترتيب هو نفسه اتجاه زيـــادة حريـــة الـــدوران لجزيـــئ المركب حول محوره وهو ما يتيح للمركب السام أو الملوث تثبيت نفسه جيـدا علي سطح المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي وهو كالتالى :

المشابه :

بارا - بارا أكثر في حرية الدوران عن المشابه أورثو - بارا و الذي بـدوره أكثر حرية في الدوران عن المشابه أورثو - ميتا والأخير أكبر بدوره عـــن أورثو - أورثو .

أما عند إحلال هالوجين أخر غير الكلور بالموضع بارا -بـــارا أعطـــى مماكنات (Analogus) لها فاعلية بيولوجية متفاوتة كما يلى :
المماكن : بارا-بارا فلور > المماكن : بارا -بارا كلور > المماكن : بـــارا- بارا بروم > المماكن : بارا -بارا-يود .



بارا-بارا فلورو بارا-بارا كلورو بارا-بارا برومو بارا-بارا يودو

وهو ما يتمشى مع العلاقة العكسية بين السمية (الفاعليـــة البيولوجيـــة) وحجم الهالوجين وهو ما يشير لوجود علاقة بين الـــتركيب الكيميـــائى فـــى الجزيئ (نوع ذرة الهالوجين : نصف قطرها) والفاعلية البيولوجية .
أما عند إستبدال الكلور بمجاميع ألكيل أو ألكوكســـى فتـــؤدى لتكويـــن مماكنات تتفاوت فى درجة سميتها حيث كان أقواها هو إســـتبدال الميثوكـــى (CH_3O) حيث تكون المركب ميثوكى كلور (Methoxychlor) ، شكل رقـــم (١٧-٦) حيث بلغت الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران (LD_{50}) ٦٠٠٠ مللج /كجم وهو سم لامس عصبي يتميز بصدمة عصبيـــة ســـريعة عـــن مركـــب ددت (Knock down) كما أن له تأثير معدى . وتبلغ سميتة ١ / ٥٠ مـــن ســـمية مركب الددت و لكنة يتميز عن مركب الددت بأنة لا يفرز بالبن كما بمركـــب ددت سواء بلبن الأمهات البشرية أو الحيوانية كما أنة لا يـــتراكم بالأنســـجة الدهنية مما أدى لإستخدامة فى مكافحة الآفات الطبية و البيطرية . و يـــؤدى مركب ميثوكسى كلور إلي خلل في الأداء الوظيفى بالمحور العصبى كما أنـــه يثبط إنزيم ATP-ase كما يؤثر على الأسماك (٠,٠٤ جزء فى المليون)
أما مستوى تركيزه و الذى لا يحدث أى تأثيرات (No Effect Level : NEL)

methiochlor

methoxychlor

methoxychlor ethylene

insects

ecosystem

insects, mammals

- HCl

NADPH O_2

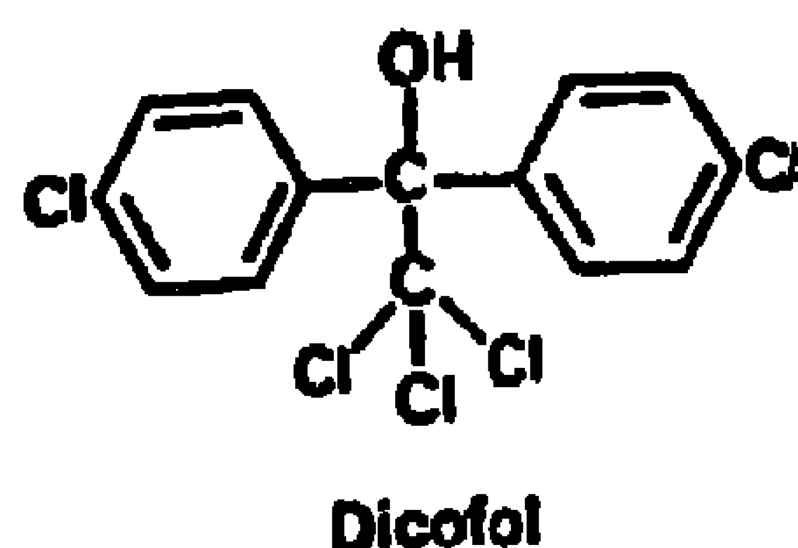
Demethylation

شكل رقم (١٧-٦):نمط تمثيل مركب الميثوكسي كلور بالثدييات (الفئران) و الذباب في النظام البيئي

جزء فى المليون أما حد التناول اليومى المقبـول : (Acceptable Dailly Intake ADI) فهو ٠,١ مللج / كج من وزن الجسم .

أما عند إستبدال ذرة الهيدروجين المرتبطة بذرة الكربون رقم ٢

بمجموعة هيدروكسيل أعطى مركـــب الكلثيـــن او الديكوفـــول (Kelthane Dicofol) و تبلغ قيمة الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) ١٤٩٥ مللج /كج من وزن الجسم و هو سم عصبي لامس و متفرد في فاعليته لكل اطـوار الحلم كذلك فعال للقراد و أكاروس النخيل (Miticide) ويتميز بـــأثره المتبقـــي الطويل لكن يعيبه سميته للنحل و المفترسات و المتطفلات



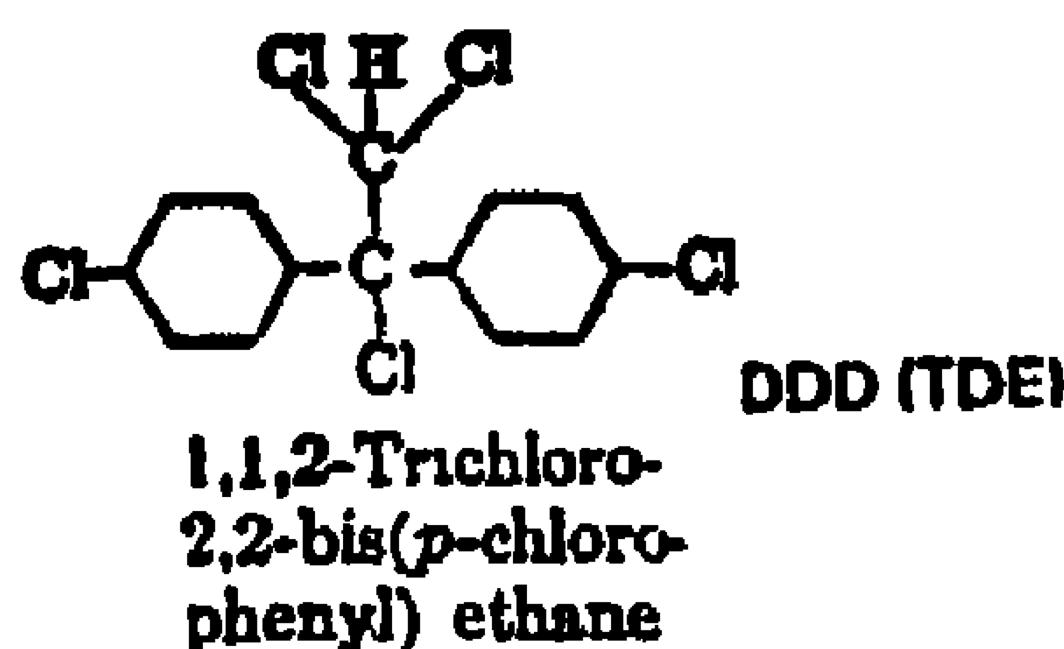
Dicofol

أما حد التناول اليومي المقبول (ADI) فيبلغ ٠.٠٢٥ مللج /كج / يوم أما مستوى الأمان المسموح على الخضر ٠.٢ و بالثمار و الموالـــح ٢.٠ و بالشاي ٥.٠ جزء في المليون . ويتحلل سريعا بالوسط القلوى .

٢-مجموعة تراى كلورو إيثان:

وهى مجموعة مذيبة للدهون بالمحور العصبـــى (neuro axon) فتوجـــد بذلك التأثير اللامس للمجموعة فتذيب سطحه و تشوهه فتنخفض نفاذية أيـون الصوديوم للداخل أى تزداد نفاذية العصب لأيونات الصوديوم ، لـــذا فعـــلاج هذه الحالة فإن أيونات الكالسيوم تضاد هذه السمية و علية فأى إستبدال بـــهذه المجموعة يؤدى لتغير واضح فى مستوى السمية للجزيئى

٢-١-إحلال ذرة الهيدروجين محل إحدى ذرات الكلور الثلاثة يؤدى لتكويـــن المماكن (DDD 2.2-bis (p-chloro ohenyl) 1.1-dichloro ethane):

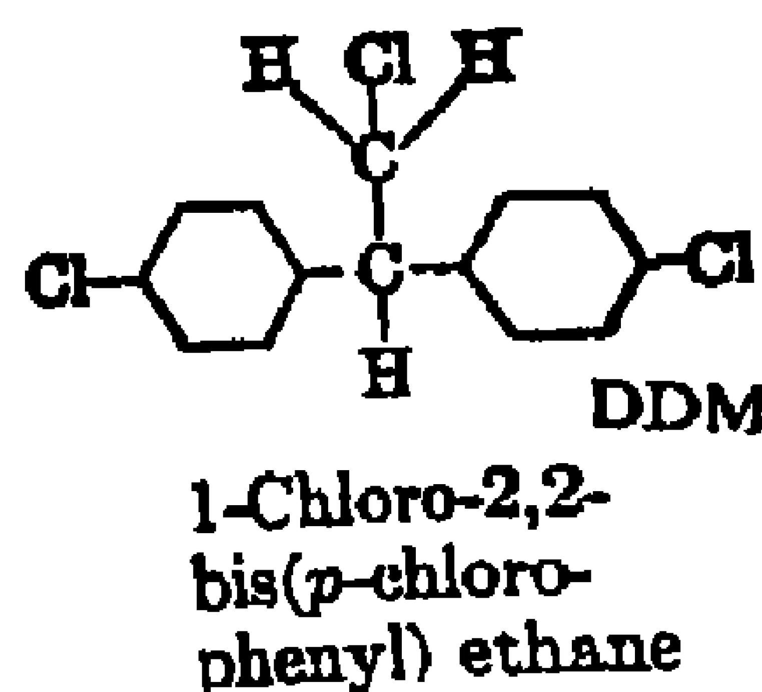


1,1,2-Trichloro-2,2-bis(p-chloro-phenyl) ethane

وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران المعاملـــة عــن طريــق الفــم (LD_{50}) ٣٤٠٠ مللج / كجم من وزن الجسم فسميته تبلغ ١/ ١٠ من سمية مركـــب الددت و مقاوم للتحلل الضوئى الهادم له(تأثير الأشعة فـــوق البنفســيجيه) و يلعب دوره بتأثيره كسم عصبى لامس (Contact neuro poison) وتكون أعــراض السمية الحادة في صورة نعاس (Lethargy) وبدون إنقباضـات (Convulsions) أما أعراض السمية المزمنة (Chronic toxicity) فتكون فى صـورة ضمور فـــي قشرة : لحاء الأدرينال (Adrenal cortex atrophy) وتخريب فى الكبــد عــلاوة على باقى أعراض مركب الددت.

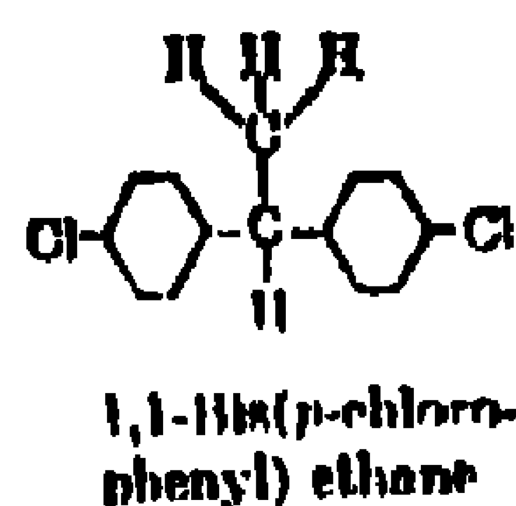
٢-٢-أما عند إحلال ذرة هيدروجين ثانية محل ذرة كلور مجموعة : تــراى كلورو إيثان فإنه يتكون المماكن ددم (2,2-bis (p-chloro phenyl) mono chloro ethane : DDM)

وهنا تنخفض سميته لأكثر من نصف المركب الأصلى حيث تبلــغ الجرعــة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD_{50}) ٤٧٠٠ مللــج /كجـم ٤٧٠٠و مقاوم لتأثير الأشعة فوق البنفسجية .



1-Chloro-2,2-
bis(p-chloro-
phenyl) ethane

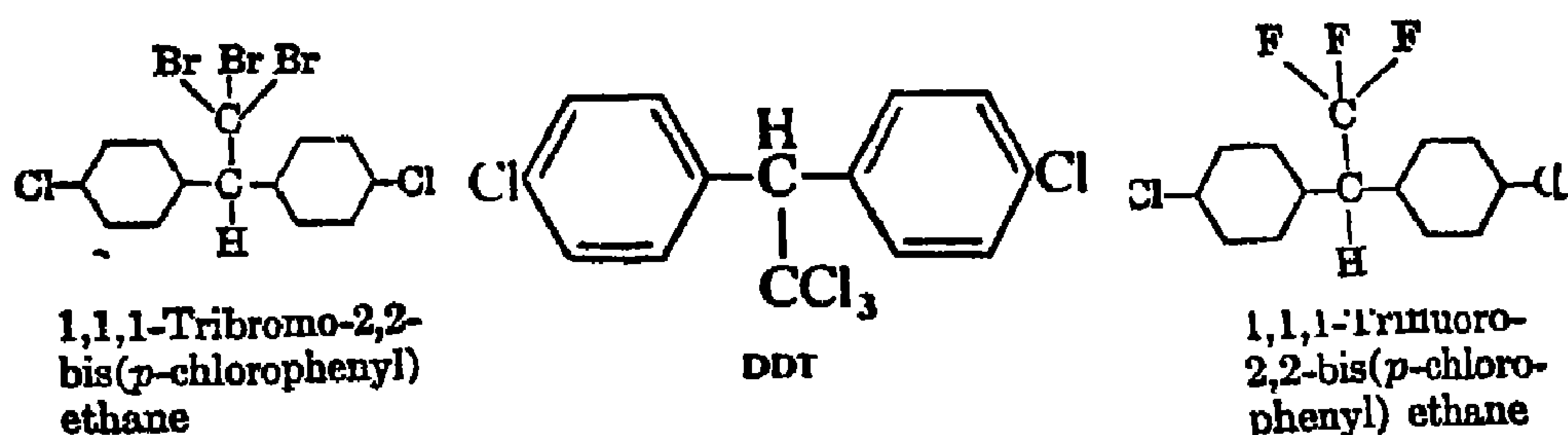
٢-٣-أما عن إحلال ذرة هيدروجين ثالثة محل ذرة الكلور الثالثة بمجموعــة تراي كلورو إيثان يتكون المماكن الغير فعال بيولوجيا ددايثـــان [2,2-bis (p-chloro phenyl) ethane : DDEthane]



1,1-Bis(p-chloro-
phenyl) ethane

٢-٤-أما عند إستبدال ذرات الكلور الثلاثة في مجموعة تراى كلورو إيثـــان بهالوجين آخر أعطى مماكنات متفاوتة فى درجة سميتها تبعا لنوع الـــهالوجين و المتوقف علي نصف القطر الذري وكانت حسب الترتيب التالى :

مماكن الفلور أكثر سمية من مماكن الكلور و الذي بدوره أكثر سمية من مماكن الـبروم و الأخير أكثر سمية عن ممكن اليود

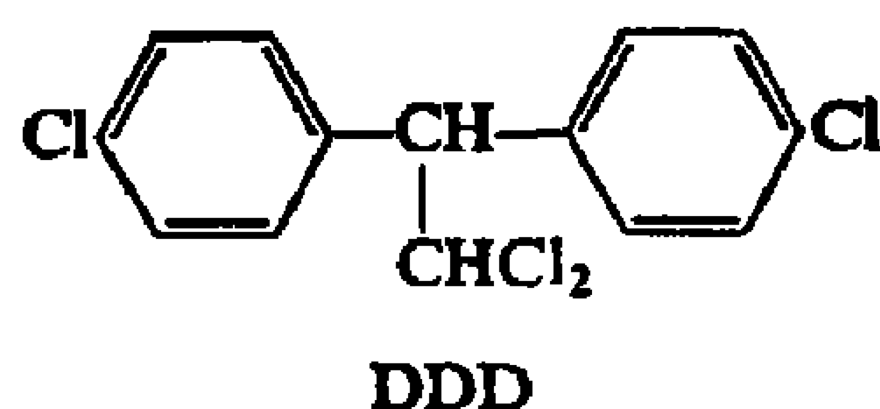


1,1,1-Tribromo-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane

DDT

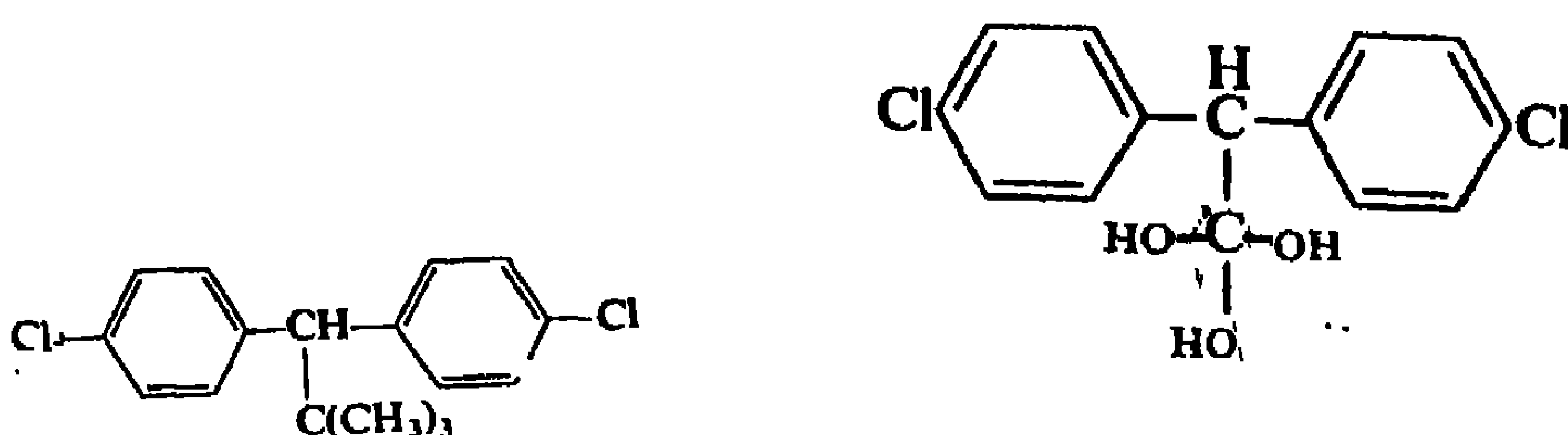
1,1,1-Trifluoro-2,2-bis(p-chloro-phenyl) ethane

٢-٥-أما عند إزالة جزيئى كلوريد الهيدروجين من جريئى الـــددت يتكـــون المماكن ددا [2,2-bis (p-chloro phenyl)1,1-di chloro ethylene : DDE] وهو ممـــاكن عديم الفاعلية البيولوجية (السمية) لوجود الرابطة الزوجية والتى تعيق حريـــة جزيئى المركب حول محوره (Rotation)

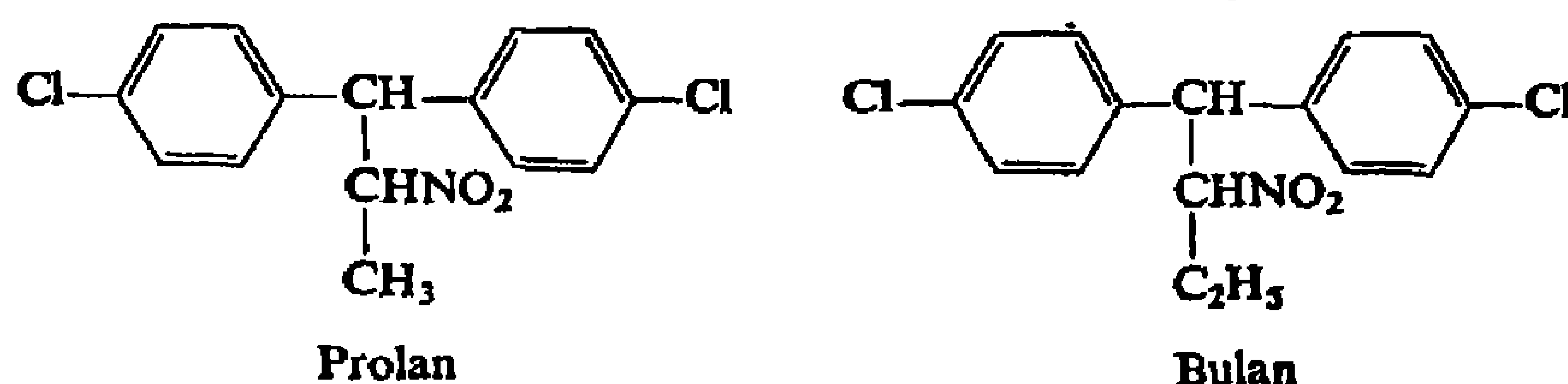


DDD

٢-٦-أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl_3) أي إستبدال ذرات الكلور الثلاث (حيث قطر ذرة الكلـــور ١,٨ أنجســـتروم) بثـــلاث مجـــاميع هيدروكسيل (حيث قطر مجموعة الهيدروكسيل ١,٧ أنجستروم) أو بثـــلاث مجاميع ميثيل (حيث قطر مجموعة الميثيل ١,٢ أنجســـتروم) أدي لتكويـــن مماكنات متأدرته و أقل سمية .

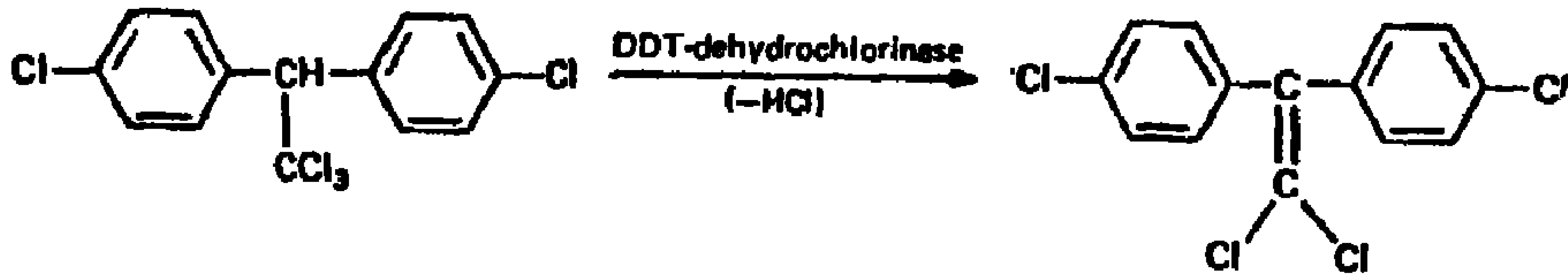


٢ -٧-أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl_3) بمجموعة نيـــترو بروبان (Nitro propane) أدى لتكوين مماكن البرولان 2 (2.2- bis (p-chlorophenyl) -nitro propane : Prolan) وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بـــالفم (LD $_{50}$) والمركب أكثر فاعلية من مركب الددت فى مكافحة المن و التربس وله أثـــر متبقى طويل و بعض الصفات الجهازية مما أدى لزيادة تأثيره ويعمـــل كسـم عصبى لامس . أما عند إستبدال مجموعة مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl_3) بمجموعة نيترو بيوتان أدى لتكوين البيولان [(2,2- bis (p-chlorophenyl) 2-nitro butane : Bulane] وهى أكثر فاعلية بيولوجية و يسوق مخلوطا مـــع المركـــب السابق وبنسبة ٢٦,٥ % : ٥٢,٥ % علي الترتيب :



- **نظرية مارتن ووين (Martin & winc theory) :**

حيث أعزيا السمية لطبيعة الإستبدالات فى الجزئيى و المؤثرة علـــى مستوى السمية سواء بالتأثير الإليكتروليتى أو بعامل الذوبـــان فـــى الليبيـــد . فمجموعة الترای كلورو إيثان هى المسببة للسمية حيث يعد دخـــول جزيئـــى المركب ووصوله إلي مكان التأثير ينطلق منها جزيئى كلوريـــد هيدروجيـــن (HCl) عند المراكز الحيوية (Site of action) والدليل على ذلـــك أن مركـــب : ٢و٢-بس (بارا-كلورو فينيل) ٢و١و١و١-تترا كلورو إيثان مركـــب غـــير سام لعدم مقدرته علي إنفراد جزيئ كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيويـــة رغم توافر متطلبات نظرية لوجر به من حيث تركيبة البنائى ولكن ظهر هنـــا إعتراض على هذه النظرية وهو أن مركب ٢و٢-بس (بارا - كلوروفينيـــل) ١و١و١-تراي ميثيل إيثان سام بالرغم من عدم مقدرته علي إطلاق أو ينفـرد منه جزيئى كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية



- **نظرية ريميشنيدر وأوتو (Riemschneider & Oto) :**

حيث أعزيا السمية لتوافر الصفات المحددة التاليـــة بجزيئـــى مركـــب الددت و متشابهاته ومماكناته :

١. تمتع الجزيئى بدرجة ذوبان فى الليبيدات مع وزن جزيئـــى يـــتراوح بين ٢٧٠-٤٥٠.
٢. درجة إنصهار أقل من ١٨٠ °م .

٣. نوعية وعدد مسببات الملامسة الموجبة بالحلقة (مثل الكلور و البروم والميثيل و الميثوكسى و الإيثيل و الإيثوكسى)
٤. توافر الشكل النموذجى للجزيئى والمرتبط بحرية الدوران الكاملة لحلقتى الفينيل ومجموعة الترای كلور إيثان وهذا لا يتأتى إلا بالوضع بارا- بارا و يقل بالموضع ميتا - أورثو ، الموضع أورثو - أرثو ويعاق الدوران كلية بالموضع ميتا - أورثو و الموضع أورثو - أورثو . وعلية فجزيئات داى كلورو إيثلين (حيث الرابطة الزوجية) غير سامة لأن الرابطة الزوجية تعيق حرية دوران الجزيئ حول محوره أو لوجود ذرة كلور على ذرة الكربون الثانية محل ذرة الهيدروجين .

- **نظرية هيرست (Herst):**

حيث أشار هيرست لوجود أعاقة أو تثبيط لنظام إنزيمى بواسطة متبقيات مركب الددت ومشابهاته أو مماكناته مثل :
١. نظام إنزيم السيتوكروم أكسيديز
٢. إنزيم الكاربونيك إنهيدريز وذلك عند أخذ (uptake) وتخزين جزيئات المركب فى فوسفو ليبيدات الأغشية الحيوية لتطابق و إنطباق الجزيئى والمتناسب مع سطح المستقبل الحيوى (أو المستقبل البيوكميائى) مما يؤدى بدوره فى النهاية إلي زيادة إستهلاك الأكسيجين لثلاثة أضعاف نتيجة الإثارة الزائده والنشاط العصبى العنيف أثناء التسمم فتستنزف نواتج التمثيل والتمثيل الغير سوى للجلوكوز فتنتج الأجسام الأسيتونيه بالدم (ketonemia) و البول (Ketouria) لإستنزاف إحتياطى الدهون بالجسم . بينما لم يحدث تغير جوهرى بالمحتوى النيتروجينى الغير بروتينى مما يدل علي تحلل خلوى . أما زيادة مستوى تركيز الوسيط الكيميائى الناقل للسيالات العصبية (الأسيتيل كولين) فأعزيت لتحول الأسيتيل كولين أثناء التسمم من الصورة المرتبطة إلي الصوره الحره .

وبالنسبة لتأثيرها على الحشرات (الصرصار الأمريكى) فوجد أنه يؤثر على جهد الفعل (Action Potential) بطريقة خاصة حيث يزيد

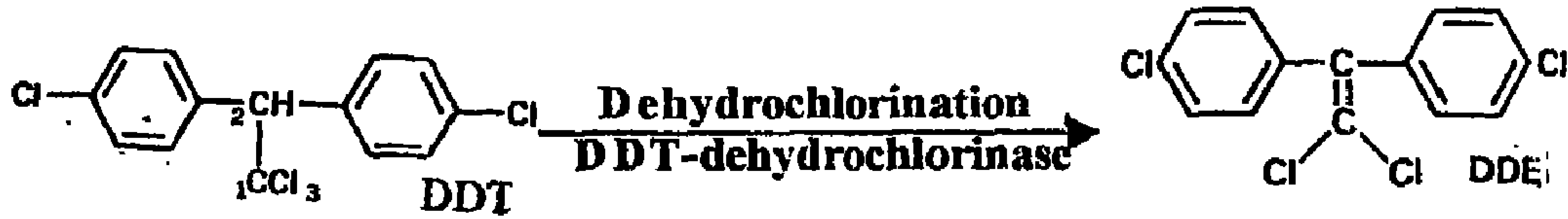
المظهر السالب عقب الجهد (Negative after potential : NAP) و الذي يساعد علي دخول البوتاسيوم (K-efflux) سواء بالفقاريات أو الحشـــرات فلقـد وجـد أن البوتاسيوم يقلل من تأثير المركب علي العصب و العكس صحيح .

تمثيل أفراد عائلة مركب الددت (D DT- Family Metabolism)

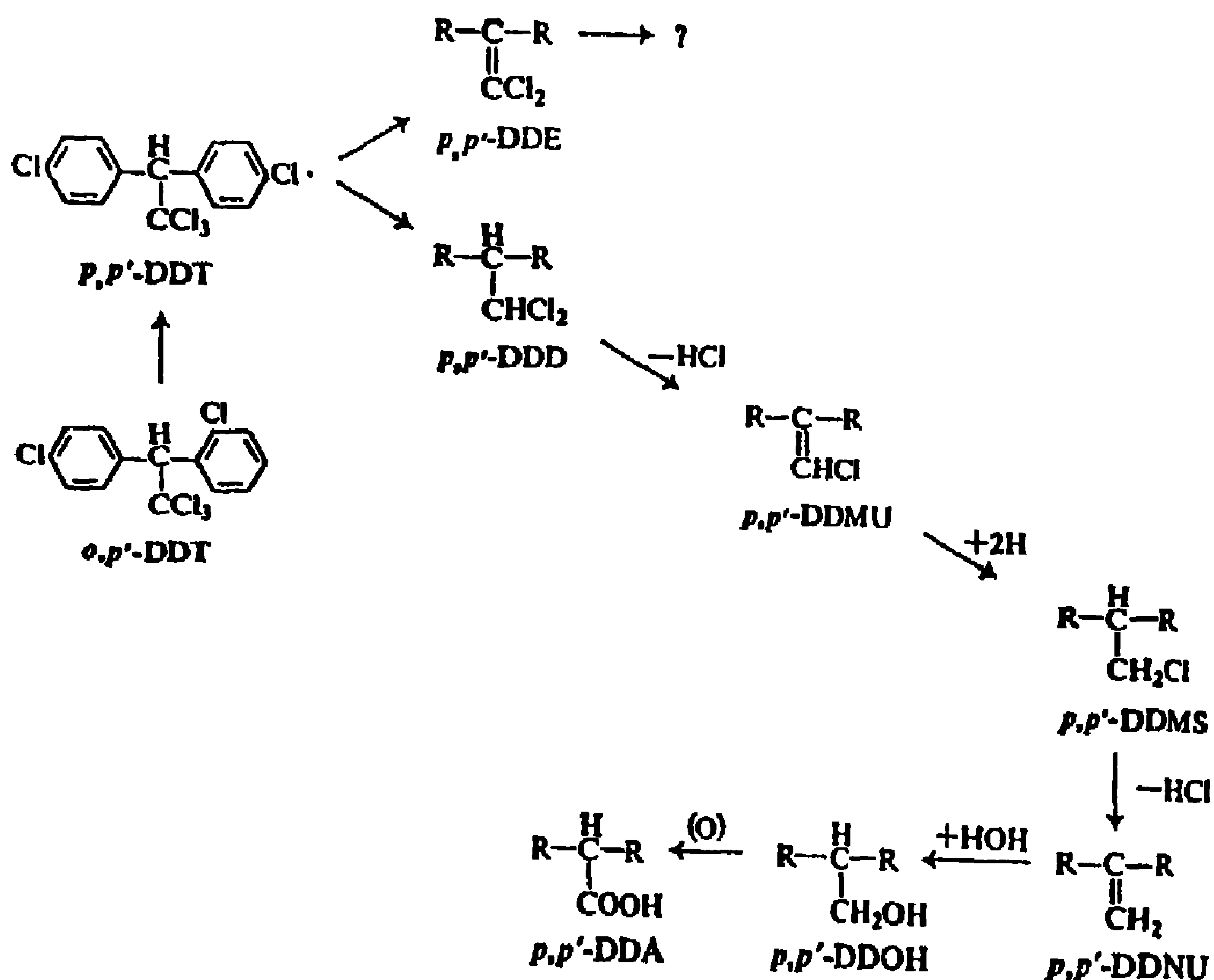
يتم تمثيل أفراد عائلة مركب الددت بالكائنات الحية الفقارية و اللافقارية (حشرات) إلى مشابهات (Isomers) ومما كنات (Analogus) متفاوتة فى درجة سميتها العصبية والتى تعزى لإختلاف قوى فان درفالس الجاذبة لجزيئات المركب و ممثلاته ومماكناته تجاه المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي و يتم تمثيلها فى ثلاث اتجاهات أو مسارات هى :

١-الديهيدروكلورة (Dehyro chlorination) :

وهو مسار هدمى حيث يتم إنفصال جزيئى أو أكثر من كلوريد الهيدروجين وتتكون نواتج سميتها منخفضة وتتم هذه العملية فى وجود إنزيم ددت -ديهيدروكلورونيز (DDT-dehydrochlorinase) أو بفعل العوامل البيئية (حرارة و رطوبة و أشعة فوق بنفسيجية) .



ولقد لوحظ أن وجود مركب (WARF) فى وسط التفاعل ينشط أو يعوق نشاط هذا الإنزيم الممثل للددت مما يودى لزيادة ثبات المركب و تنشيطه وغالبا ما تتم بعد هذه العملية عملية اختزال للجزيئى فيتكون المماكن (DDMS) و الذى يفقد جزيئى كلوريد هيدروجين آخر ويتحول للمركب (DDNU) ثم مركب (DDOH) ثم إلي المماكن (DDA) شكل رقم (١٧-٧) .



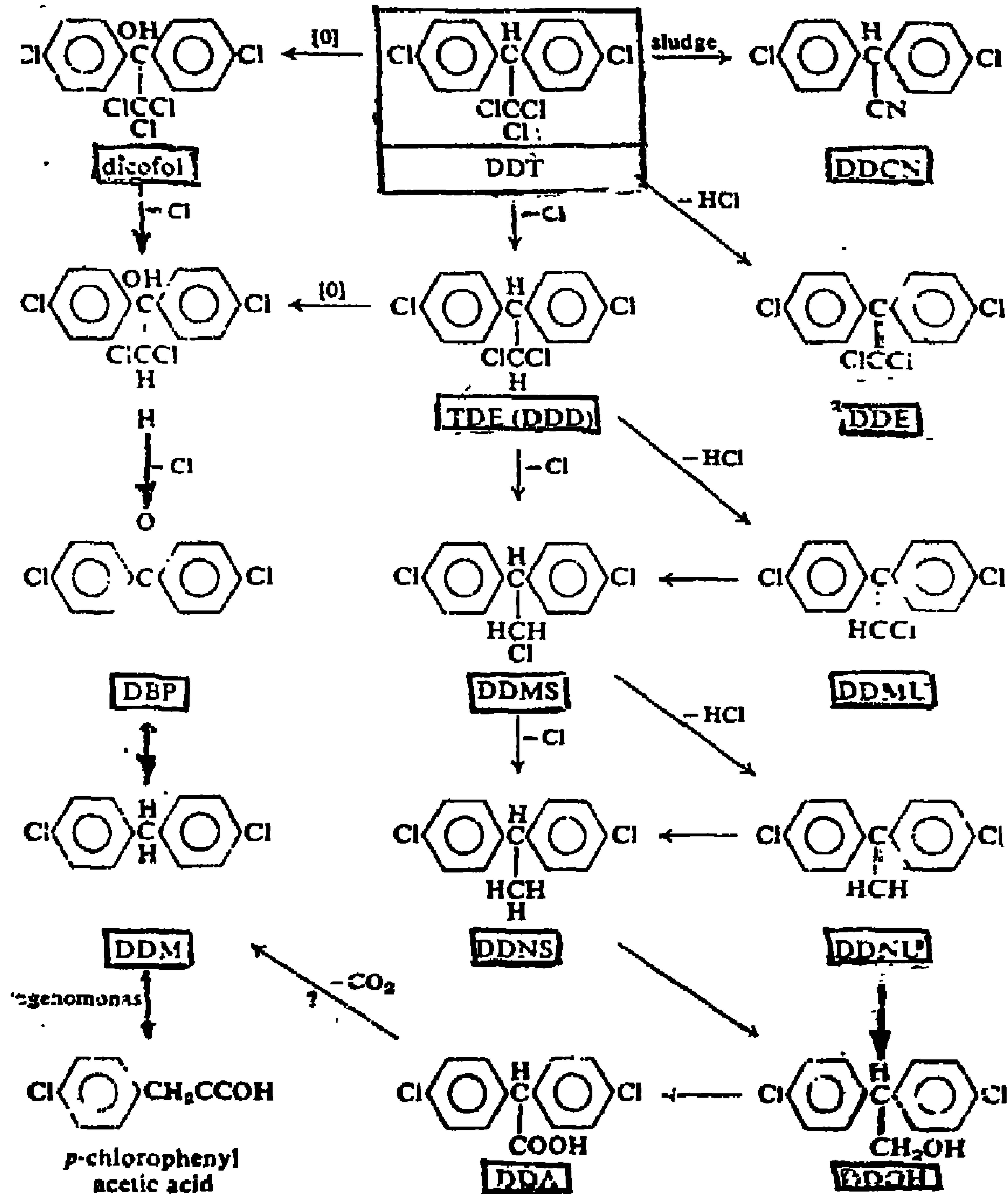
<u>شكل رقم (١٧-٧)</u> : إنهيار مركب الددت في أنسجة الثدييات

٢-أتجاه الأكسدة الى الإيبوكسيدات : (Epoxidation)

وهنا تتكون ممثلات مؤكسده أكثر نشاطا وسمية

٣-التحليل المائى (Hydrolysis) :

حيث تتكون نواتج ذائبة فى الماء تخرج بسهولة من الجسـم (Elimination) من خلال إدخال مجاميع هيدروكسيلية تؤدى لزيـادة قطبيـة الجزيئـى و بالتالى زيادة درجة ذوبانه مما يسهل إخراجه تمهيدا لطرحة عن طريق البـول خارج الجسم كالمماكن (DDA) أو إسـتمرارية هدمـه . و إختياريـة هـذه المركبات وصفاتها التوكسيكولوجية تعتمد علي اتحاد مسارات التمثيل فأغلبـها مركبات ذات سمية متوسطة للإنسان والحيوان وقليل منها ذو سمية عاليـة . أو عن طريق إزالة أو إستبدال ذرة كلور أو أكثربمجموعة تـراي كلـورو إيثان فكلما قل عددها تقل السمية كما بالمماكن ددد و ددم (DDM & DDD):



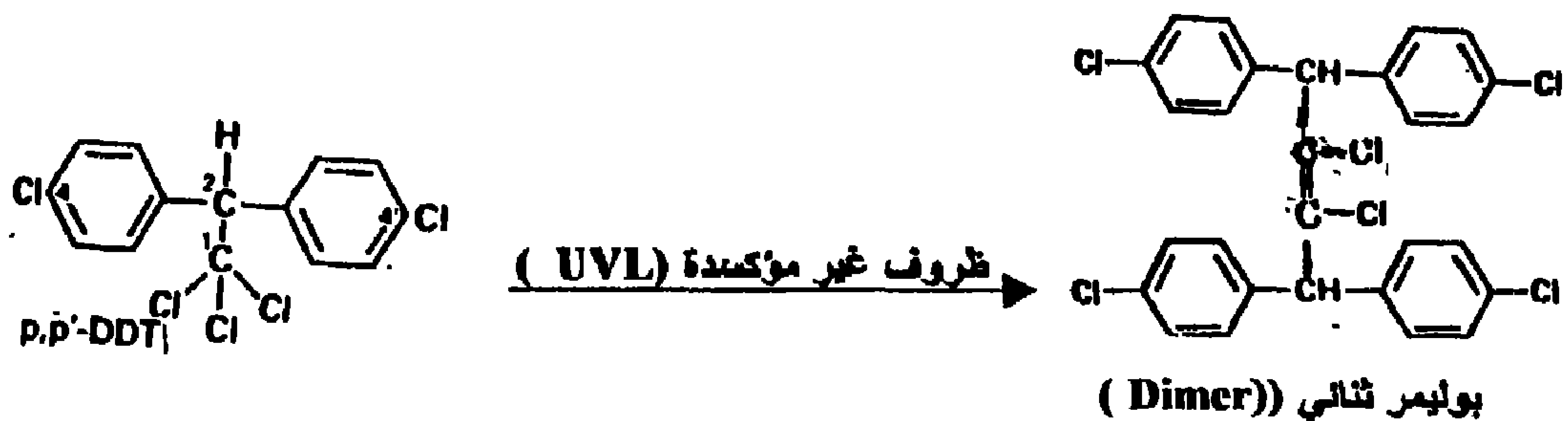
الإنهيار الضوئى للددت ومشابهاته و مماكناته
(Photodegradation: Phtolysis)

تحدث عمليات التحلل الضوئى لجزئيات عندما تكون محققة خاصــــة أثناء تخفيفها بالماء عند التطبيق (Application) وعند الدراسة المعملية للإنهيار الضوئي تجري بالنسبة للمادة الفعالة المتبقيــة (Active pure ingredient) فــى الماء بأنواعه المختلفة وقد يستخدم كمية قليلة من المذيب المناســب لزيــادة معدل الذوبان ولكن لا تتعدى٠.١٠%) وذلـــك بغــرض دراســة حركيــة التفاعل وتعريف نواتج التحول وفترة نصف الحياة .

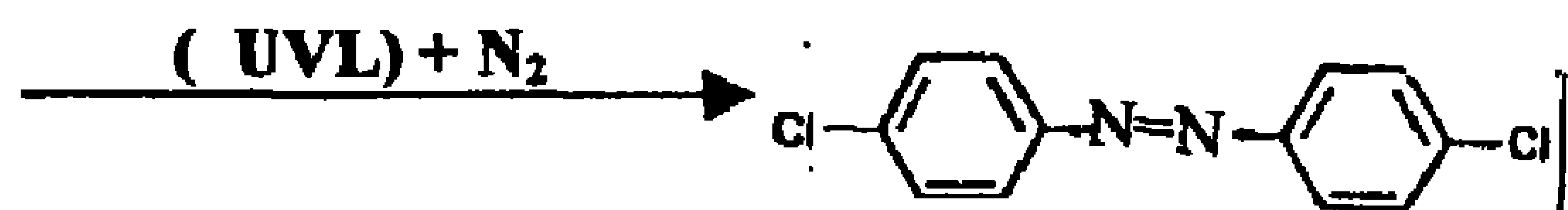
ويلاحظ أن الأشعة التى تصل من الشمس إلي الأرض لا تظــــهر فيــها أشعة أقل من ٣٠٠ نانوميتر لأن الغلاف الجوى للأرض يحجزها .

وأهم عامل يؤثر فى مقدرة تأثير الأشعة على الجزئيات هو وجــود الجــزء المستشعر من الضوء (Photo sensitizer) أى الجزء الكيميائى من المادة الــذى يسهل إنتقال الطاقة من الضوء لجزئيى السم المستقبل .

كذلك وجد أن الريبوفلافين (Riboflavin) يستشعر عملية الإنهيار الضوئــى لمركب ٢و٤-د (2,4-D) كذلك فــالبنزوفينون و الريبوفلافيــن فوســفات (FMN) مواد مستشعرة لدراسة التحلل الضوئي للسموم كذلك وجــد أن وجود متبقيات مركـــب أبــات (Abate) و الديلدريــن (Dieldrin) والفينيــتروثيون (Fenitrothion) والفينوثيازين و الألدريـــن و الروتينــون و الــددت تعمــل كمستشعر للضوء وعموما يؤدى تعرض متبقيات الددت للاشــعة (للضــوء) إلى إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئى (Intra molecular rearrangement) أو تحدث إزالة لذرة الكلور من خلال عملية ديهلجنة (Dehaligenation) فيتحــول مركب الددت إلي بولمر ثنائي (Dimer) أو إلي تترا كلورو آزوبــنزين (Tetra -chloro azobenzene).



بوليمر ثنائي ((Dimer)



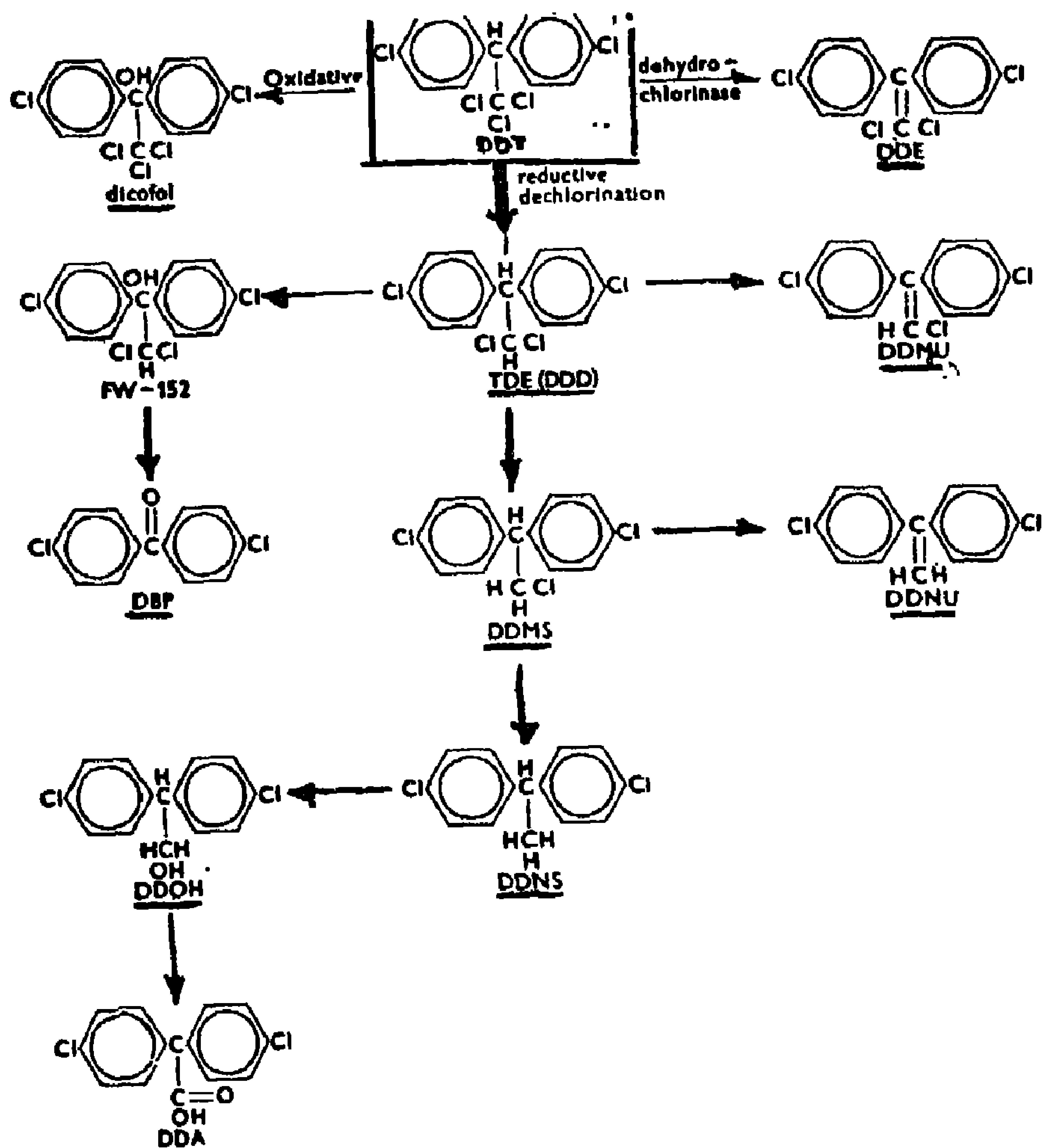
تترا كلولورو آزو بنزين
(Tetra chloro azobenzene)

أما تمثيل مركب الددت بالكائنات الحية الدقيقة فنجد أنها تنحصر أساسـا فى المسارات التالية ، شكل رقم (١٧-٨) :

١- الدهيدروكلورة (Dehydrochlorination) : و ذلك من خلال نـزع جزيئـى كلوريد الهيدروجين

٢- الأكسدة (Oxidation) وذلك من خلال هيدروكسلة المركب و ذلـك مـن خلال إحلال مجموعة هيدروكسيل محـل ذرة هيدروجيـن المعلقـة بـذرة الكربون رقم ٢

٣-الإختزال : (Reduction) و الذى يتم بنزع ذرات الكلور مـن مجموعـة تراى كلورو إيثان و إحلال ذرات هيدروجين تدريجيا محلها فينتـج علـى الترتيب المماكن ددد (DDD) و المماكن ددم (DDM) وأخـيرا المماكن دد إيثان (DD Ethane) .

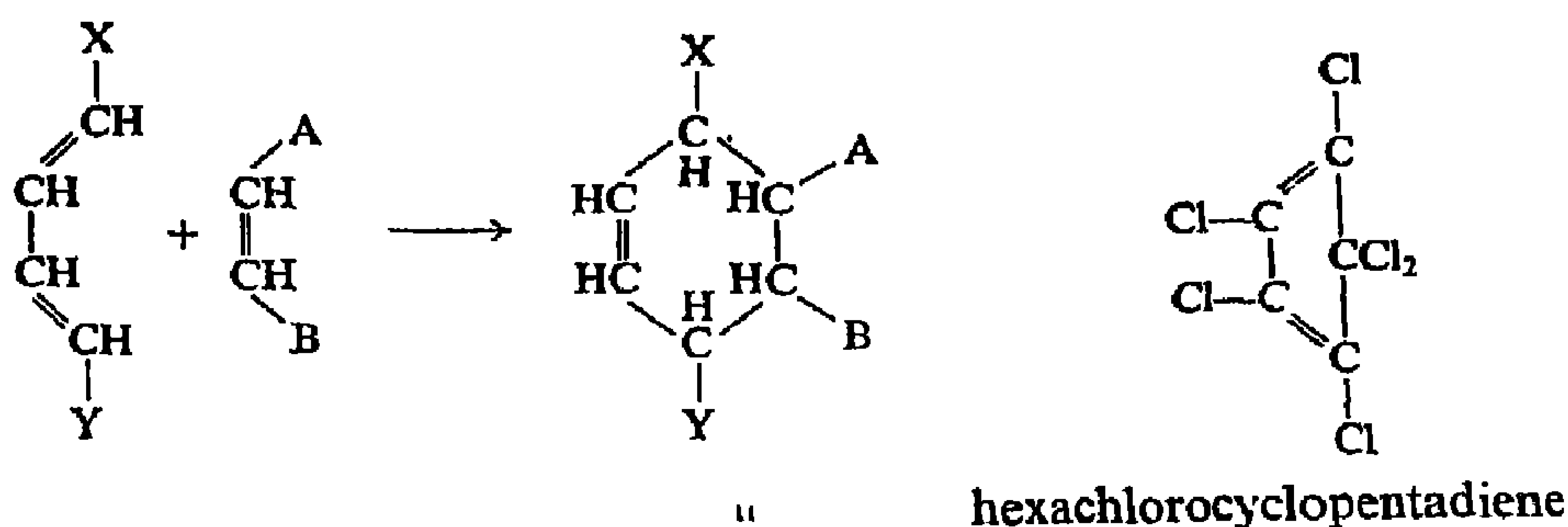


شكل رقم (١٧-٨) : السلوك العام لإنهيار مركب الددت بالكائنات الحية الدقيقة

٢-عائلة السيكلو والبولى سيكلو داينات (Cyclo & Poly cyclo dienes)

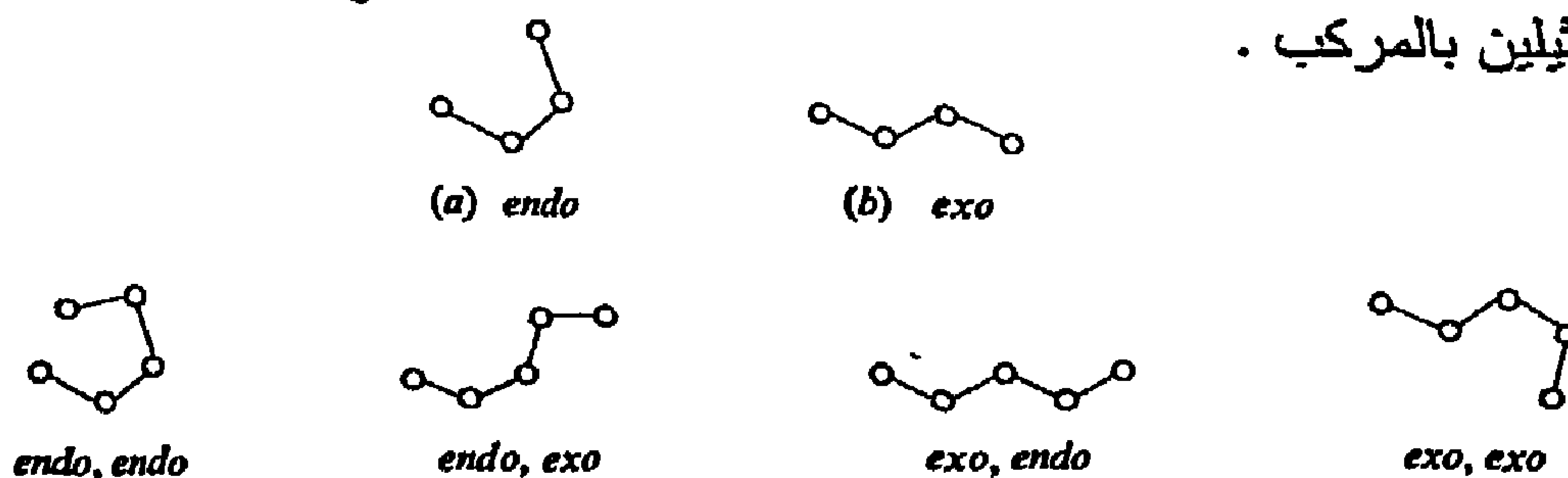
تتميز أفراد هذه العائلة من السموم بتركيبة كيميائية بنائيـــة حلقيــة متمــيزة بوجود قنطرة الإندو ميثيلين (Endo methylene bridge) عـــلاوة علـــى وجـــود رابطتين زوجيتين بالمركب (Dienes) . كما تتميز بدرجة عالية مـــن الثبـــات (High stability) مما يضفي عليها أثر متبقي طويل (Long residual effect) فـــهي مقاومة للعوامل البيئية الطبيعية كالحرارة و الأشعة و الرطوبة ...والكيميائية

وتخلق هذه المجموعة من المركبات من خلال تفاعل تكثيفى لديلز الـــدر (Diels Alder) حيث يتم التفاعل بإضافة الرابطـــة الزوجيـــة إلـــى المركبـــات المحتوية على رابطتين زوجيتين :مجموعتي دايين (dienes)



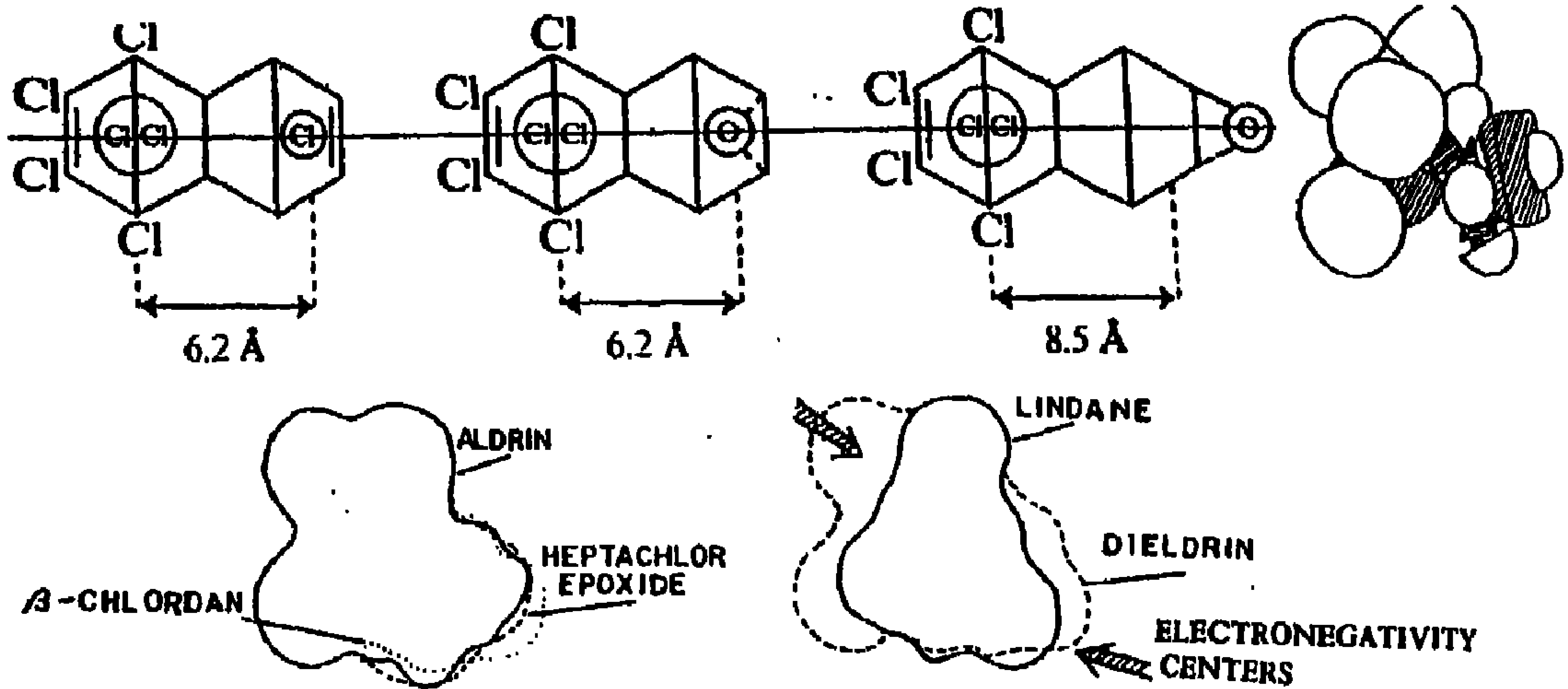
" hexachlorocyclopentadiene

كما تتميز هذه المجموعة بوجود مشابهات لتركيبها البنائى الفراغى سواء أكانت (Endo-Endo) أو (Endo-Exo) وذلك بالنسبة لموضـــع قنطـــرة الإنـــدو ميثيلين بالمركب .



وتتمتع كذلك أفراد هذه المجموعة بوجود مركزيـــن ســـالبين بـــالجزئيى بالإضافة لوجود الرابط الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية

وأثرها على السمية والمسافة بينهما فى حدود المسافة بين شحنتي المستقبل ، كذلك لوجود قنطرة الداى كلورو إثيلين كذلك تتمتع معظم جزيئاتها بصفة التماثل فى تركيب جزيئاتها البنائي تتوزع أفراد هذه العائلة فى مكونات النظام البيئي من هواء وماء وتربة وهو ما يمثله الجدول التالى :



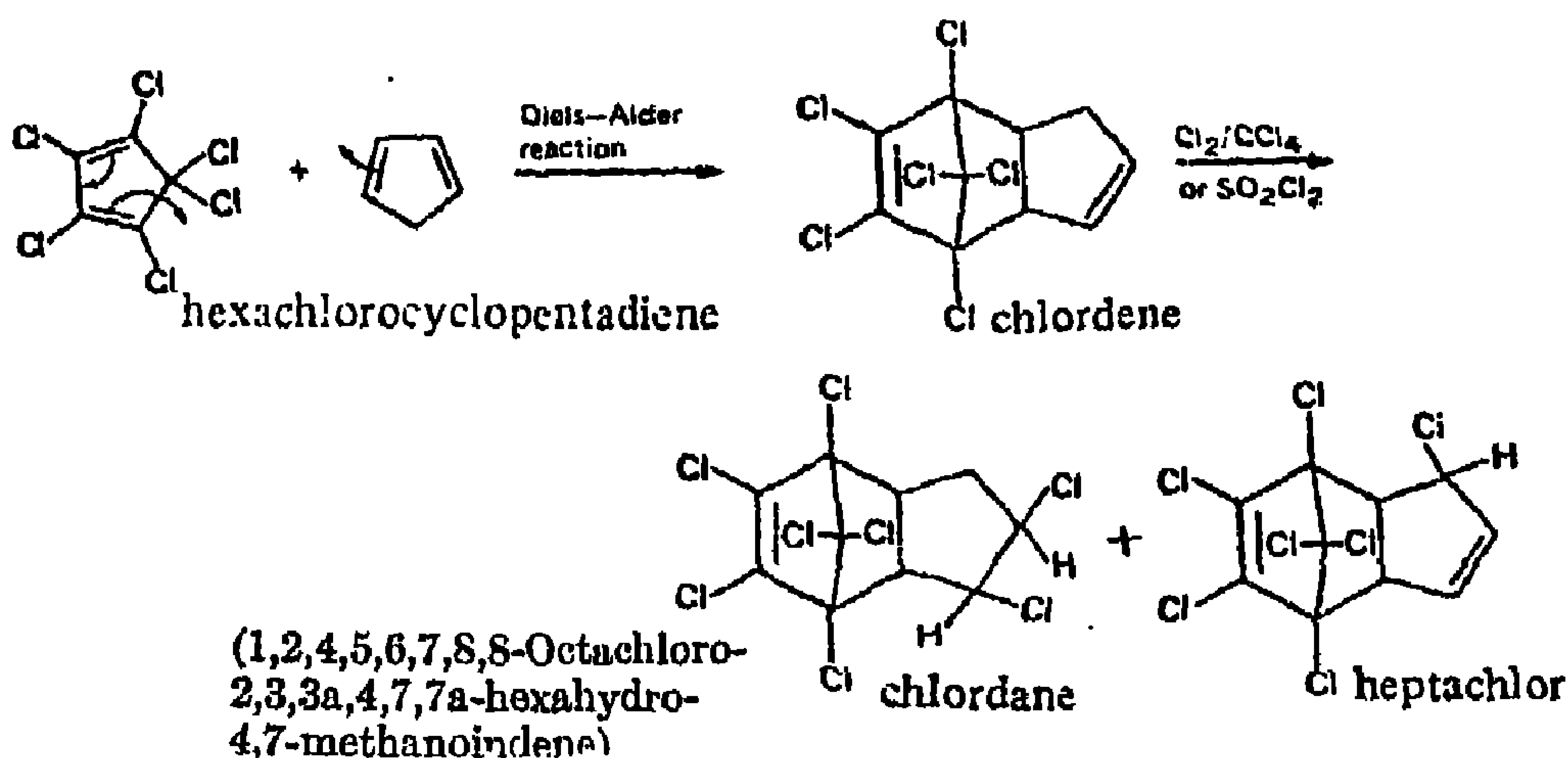
جدول رقم (١٧-٣) : مستوى متبقيات السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية في مكونات النظام البيئي:

المكون البيئى	عائلة مركب الددت	عائلة السيكلودايين	عائلة مركب سادس كلوريد البنزين
هواء	١٠-١٣	١٢-١٨	٥-١١
ماء	١٢-٢١٠	١-٧	١٠-٢٣٠
ماء سطحي	٢١	٢٨	٣٤
تربة	٥٠-٢٠٠٠ ×١٠	١٠-١٥٠٠٠	١-٥٠

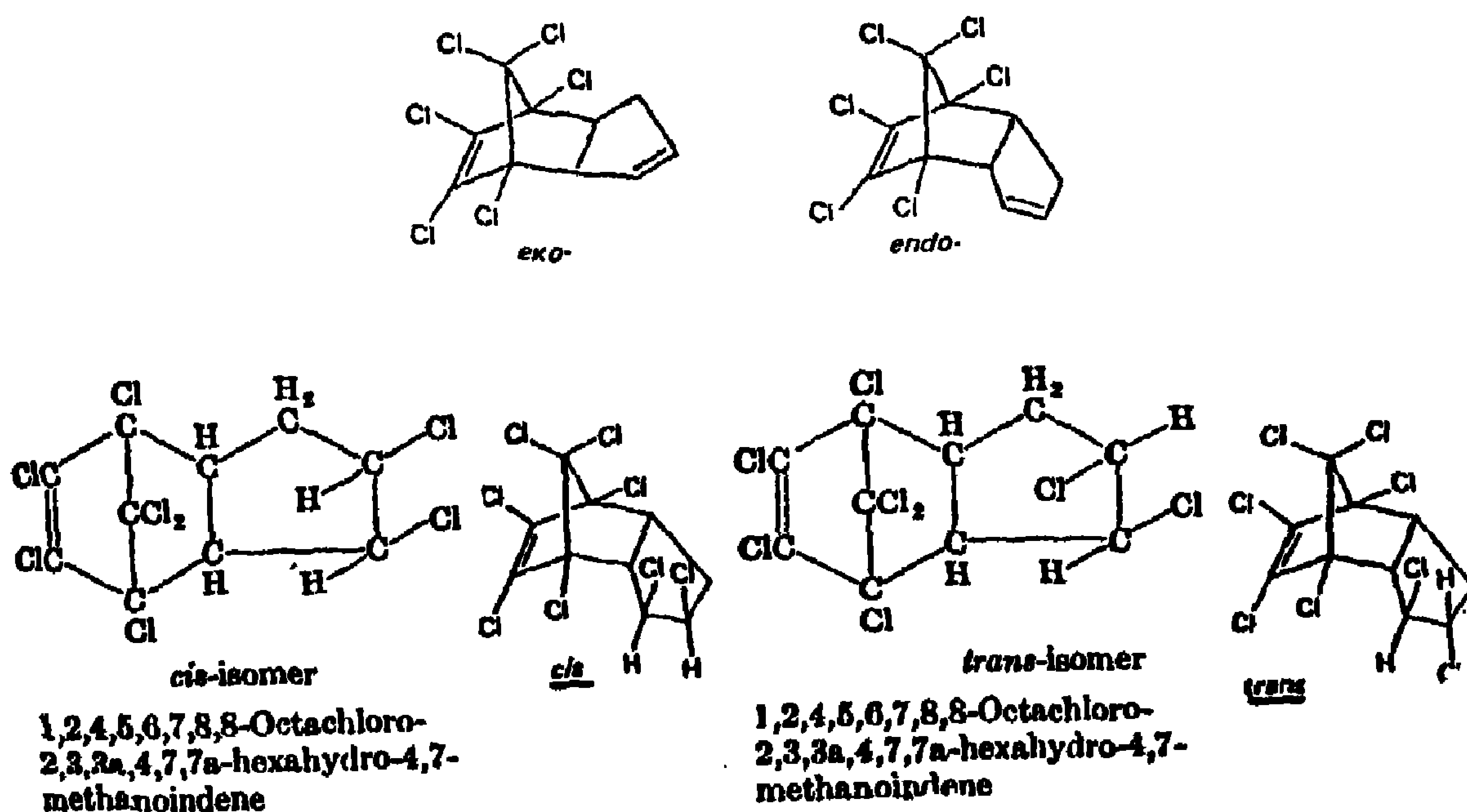
مما سبق يتضح أهمية تصميم التركيب البنائى ودرجة السمية فبجانب إحتوائها على قنطرة المثيلين والتشابه الفراغي للتركيب البنائى ثلاثى الأبعاد كذلك أكسدة الرابطة (المشتق التأكسدي إيبوكسيد). وتعرف درجة امتصاصها بأجسام الكائنات الحية حتى يصل تركيزها بأجسامها إلى تركيز أكبر من الموجود بالبيئة المحيطة بالتضخم:التضاعف الحيوي(Bio magnification) لذا تعرف النسبة بين مستوى تركيزها بالكائن إلى تركيزها بالبيئة بمعامل التضخم الحيوي (Bio magnification factor : BMF)

١ -مركب الكلوردان (Chlordane) :

أول المركبات التى تم اكتشافها وتخليقها وتحتوى على هـــذه التركيبـــة المتميزة فحضرة العالمHyman ولم يدرى بخواصة السامة إلا عندما أظـــهرها العالم Kearns ويخلق المركب بالتفاعل التكثيفى التالى تبعا لتفاعل ديلز ألدر :



ولمركب الكلوردان متشابهان ضوئيان هما سيس و ترانس كلوردان ذلك بجانب المتشابهين إندو و إكسو (Endo & Exo isomers) :



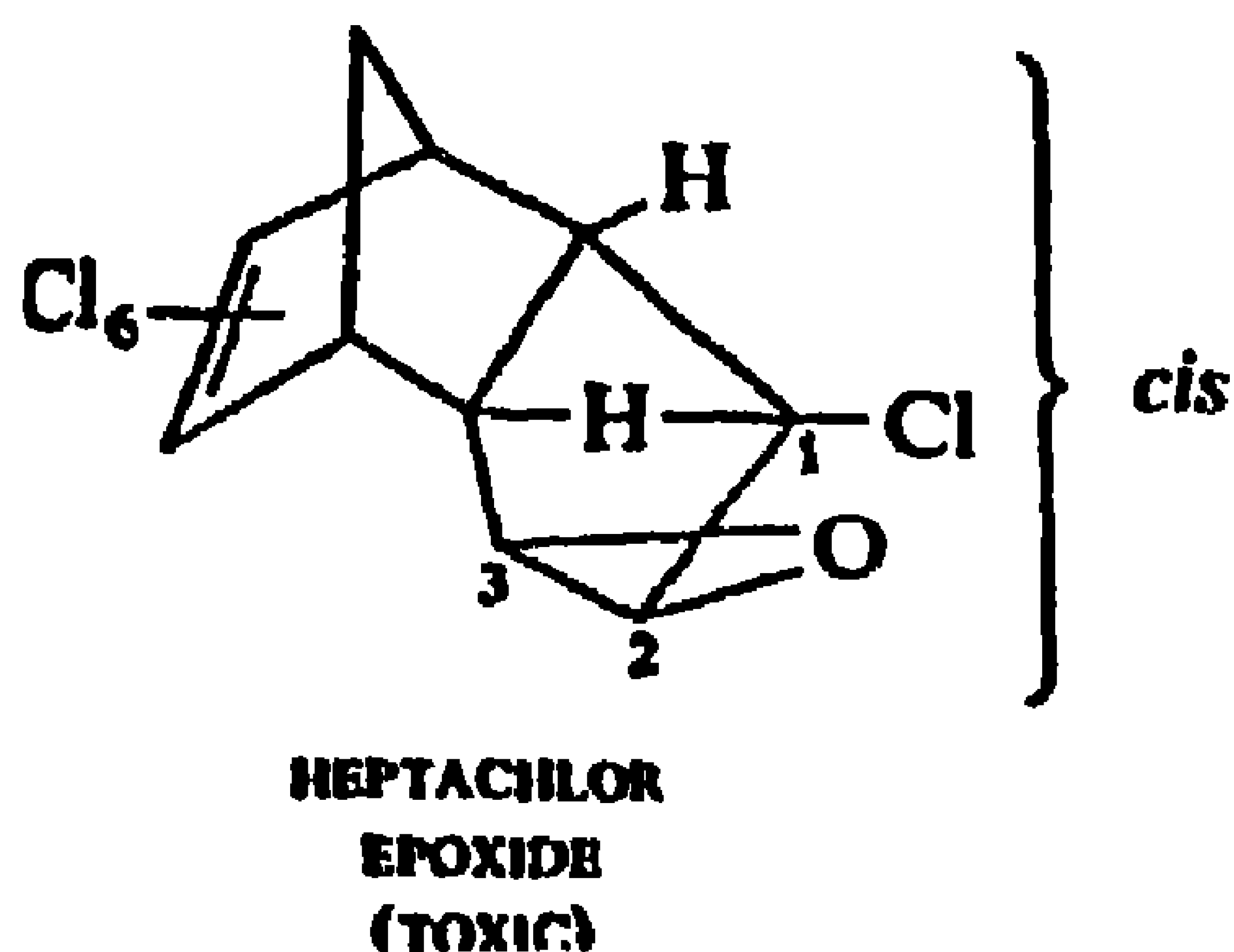
ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) بالمرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذوات الدم الحار (warmed blooded animal) أي على الصحة العامة (Public health) والمكونات البيئية فهو سم عصبي (Neuro toxicant) له تأثير لامس و معدي و مدخن يمتص بالجلد والقناة الهضمية كما يدخل عن طريق الجهاز التنفسي حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) = ٣٣٥ مللج/كجم في حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد (LD_{50}) ٨٤٠ مللج /كجم وأقصى تركيز مسموح (Max. Allowable Concentration : MAC_w) بتواجده في مياه الشرب و المياه المستخدمة في الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠١ مللج / كجم بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠,٠٠٢ .

أما حد التناول اليومي المقبول (Accepteable Daily Intake : ADI): ٠,٠٠٠٠٥ مللج / كج / يوم . أما مستوى المتبقيات و التي لا ينتج عنها أي تأثيرات (No Effect Level :NEL) فهو ٠,١ و ٠,٠٦ مللج / كجم / يوم بالقطط والكلاب على الترتيب.

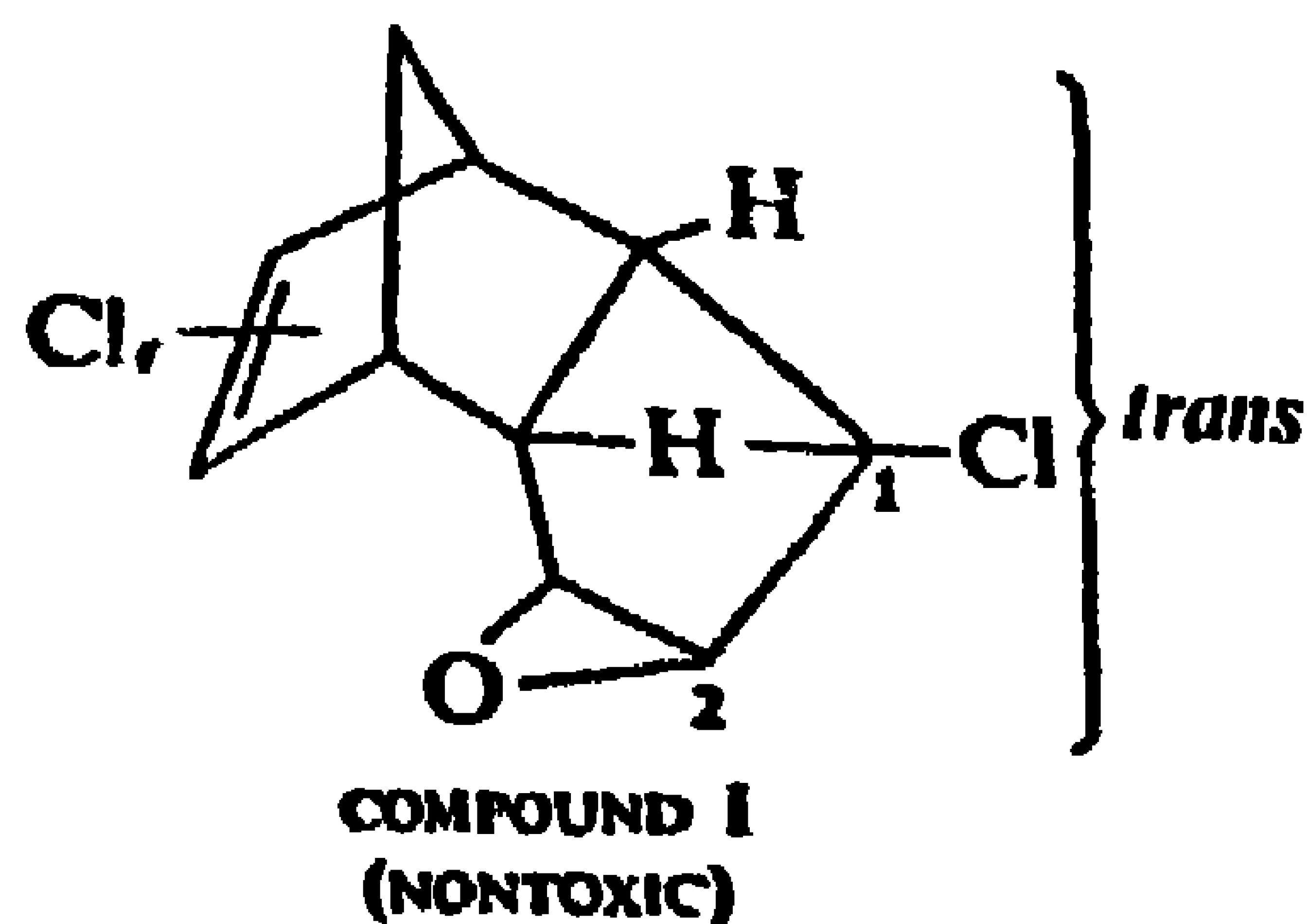
الحد المسموح بتواجده باللحوم ٠,٠٥ وباللبن ٠,٠١ وبالبيض ٠,٠٢وبالخضر الورقية و الحبوب ٠,٠٣بالثمار والبذور ١,٠مللج /كجم.

والتعرض المزمن للمركب يؤدى لضرر كبير على الكبد كما أن تأثيره عصبي متأخر (Delayed neuro toxicity) أيضا يؤدى لإضطراب وضعف أداء المحور العصبي و إنقبضات وهبوط حاد (Deep depression)) والتهاب رئوى وزرقة بالجسم وملهب للجلد .

و للمركب درجة ثبات عالية (High stability) فأثرة الباقى طويل ويمتد إلي خمس سنوات يتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Addipose tissue) حيث يخزن فيها كما تفرزه الثدييات باللبن مما يؤدى لتسمم الأطفال الرضع .



HEPTACHLOR
EPOXIDE
(TOXIC)



COMPOUND I
(NONTOXIC)

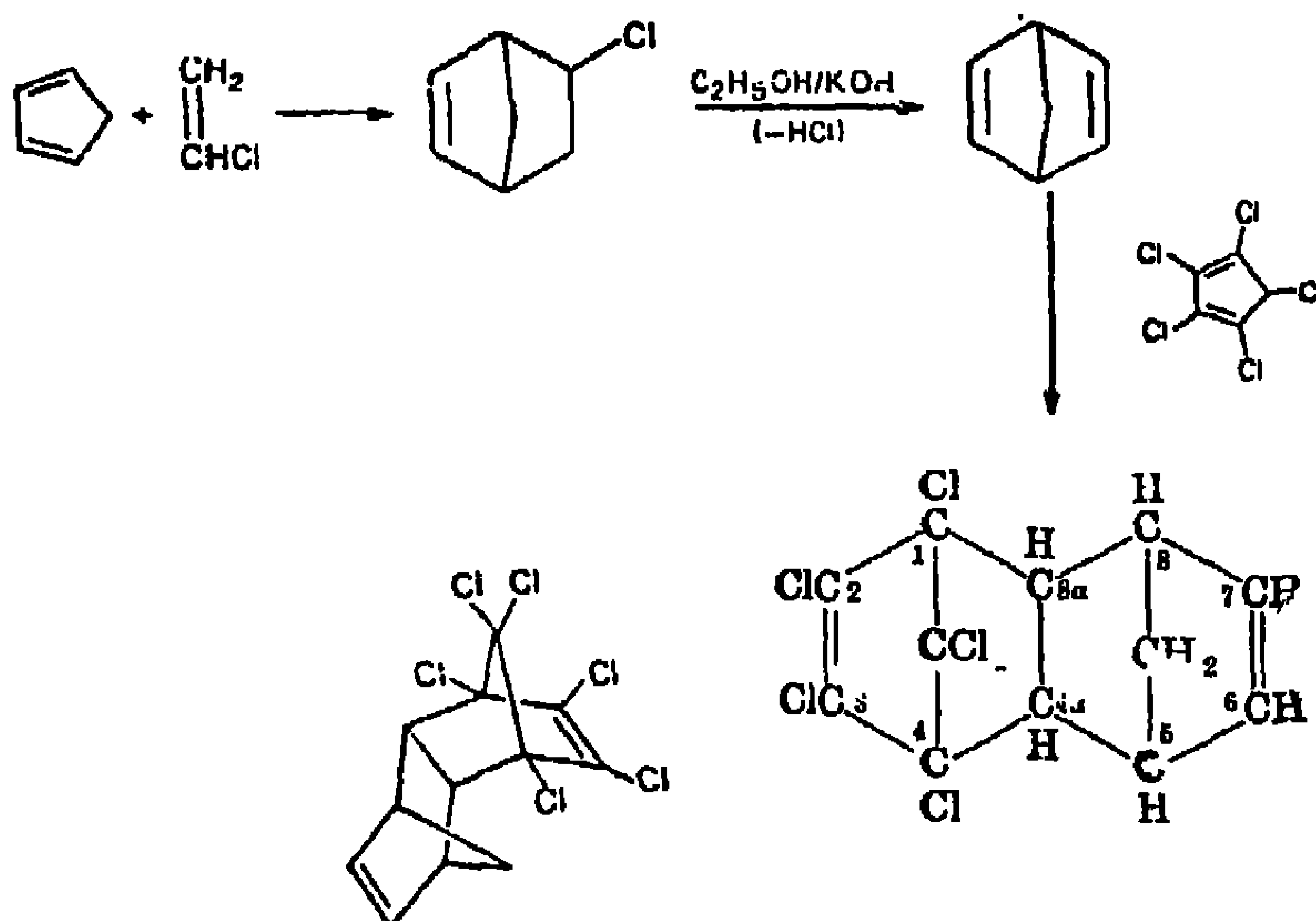
والجدول التالى يبين تأثير الإستبدالات المختلفة على السمية : الفاعلية البيولوجية (Biological activity) خاصة فى مكان ذرات الكلور أو الهيدروجين

جدول رقم (١٧-٤): تأثير الاستبدالات المختلفة على مستوي السمية :

(Cl, Cl, CCl_2, Cl, Cl, B, A)		الفاعلية النسبية			ملاحظات عن الفاعلية للاستبدالات فى مركب الكلوردان
A	B	الذباب	الصرصار الألمانى	من البسلة	
H	H	٢	–	عديم	تنعدم الفاعلية لعدم وجود ذرة هالوجين بكلا موضعي الاستبدال (A ،B)
H	F	٦٥	٢٤٠	٢	وجود ذرة الكلور الأصلية بالإضافة لذرة هالوجين آخر(الفلور الأشد سميه من الكلور) فى الموضع B أدى لزيادة الفاعلية ولكن يعيب المركب سرعة الهيدرتة .
H	Cl	٦٥	٢٠٠	عديم	زادت الفاعلية لإدخال ذرة كلور ثالثة (زيادة) عما بالمركب الأصلي ونحصل على المركب شديد الفاعلية : هيبتاكلور (Hepta chlor)
H	Br	٣	عديم	عديم	رغم أن إدخال ذرة بروم (هالوجين) وتماثل المركب الثالث الشديد الفاعلية (Cl) إلا أنه أدي لتكوين مركب عديم الفاعلية(عدا بالنسبة للذباب)
Cl	H	١	عديم	عديم	إنعدمت الفاعلية لتغير وضع الكلور (فأصبحت في الموضع A) بدلاً من مكانه .

٢- ألدرين (Aldrin : HHDN : Endo - Exo) :

ويتميز المركب بوجود تركيبة بنائية مميزة تتميز فـــي قنطــرة الميثيليــن والمخلقة من خلال تفاعل ديلز ألدر (Diels Alder) :



والتسمية العلمية للمركب هي : ١ , ٢ , ٣ , ٤ , ١٠ , ١٠ ــ هكساكلورو ــ ١ , ٤ , ٤ a , ٥ , ٨ , ٨ a هكساهيدرو ١ , ٤ ــ إندو ــ ٥ ,٨ إكسو داى ميثانونافثالين

ويصنف المركب تبعاً لمراتب السمية فى المرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة فهو مركب عالى السمية للإنســان والثدييــات وذوات الدم الحار (warmed blooded animal) فهو سم عصبى لامس و معــدى وله فترة كمون متأخرة (Delayed neurotoxicity) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصــف للفئران بالفم ٣٩ مللج / كج من وزن الجسم حيث تبلــغ ســميته ٩ أمثــال مركب الكلوردان . أما الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريــق الجلــد فتبلغ ٩٨ مللج/ كج .

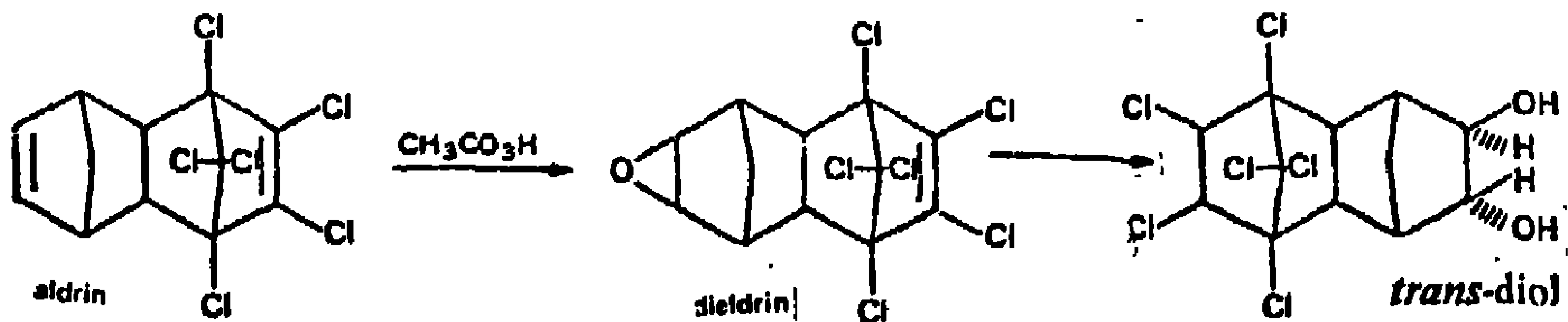
وأقصى تركيز مسموح بتواجده (Max. Allowable Concentration : MACw) في مياه الشرب والمياه المستخدمة في الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو : ٠٠٢ , مللج / كج بينما وأقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطة (MACwz) هو : ٠١ , مللج / م٣ أما مستوى المتبقيات و التي لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (NEL) ، ٠٢٥ , ٠ مللج/ م٣ في حين حدا التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI) هو ٠٠٠١ , ٠ مللج / كج / يوم .

يتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Addipose tissue) حيث يخزن فيها بصورة ألدرين أو الدرين ايبوكسيد : ديلدرين (Dieldrin) يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يعرض صغارهن الرضع للتسمم ولهذا فالحد المسموح بتواجده باللحوم هو ٢ , ٠ وباللبن ٠٥ , ٠ وبالحبوب ٠,١٢ وبالخضر ٢ , ٠ .

وللمركب درجة ثبات عالية (High stability) وأثره الباقي طويل فيبلغ ٦ سنوات إلا أن تخزينه يؤدي إلي إنفراد كلوريد الهيدروجين لذا تضاف إليه مواد مثبته مثل ايبيكلوروهيدرين (Epichloro hydrin) أو هكساميثيلين تترامين (Hexa methylene Tetramine) .

والمركب ثابت بالوسط القلوى وينحل بالوسط الحامض ولا يذوب في الماء . وتشبيع الرابطة الزوجية يؤدى للحصول على مركب أقل سمية أما تفاعلها مع الأحماض الهالوجينية فتعطي هاليدات في حين تفاعلها مع الأحماض العضوية فيعطى أسترات و تفاعلها مع الكحوليات فتعطى أيثيرات كلها مشتقات ذات سمية منخفضة .

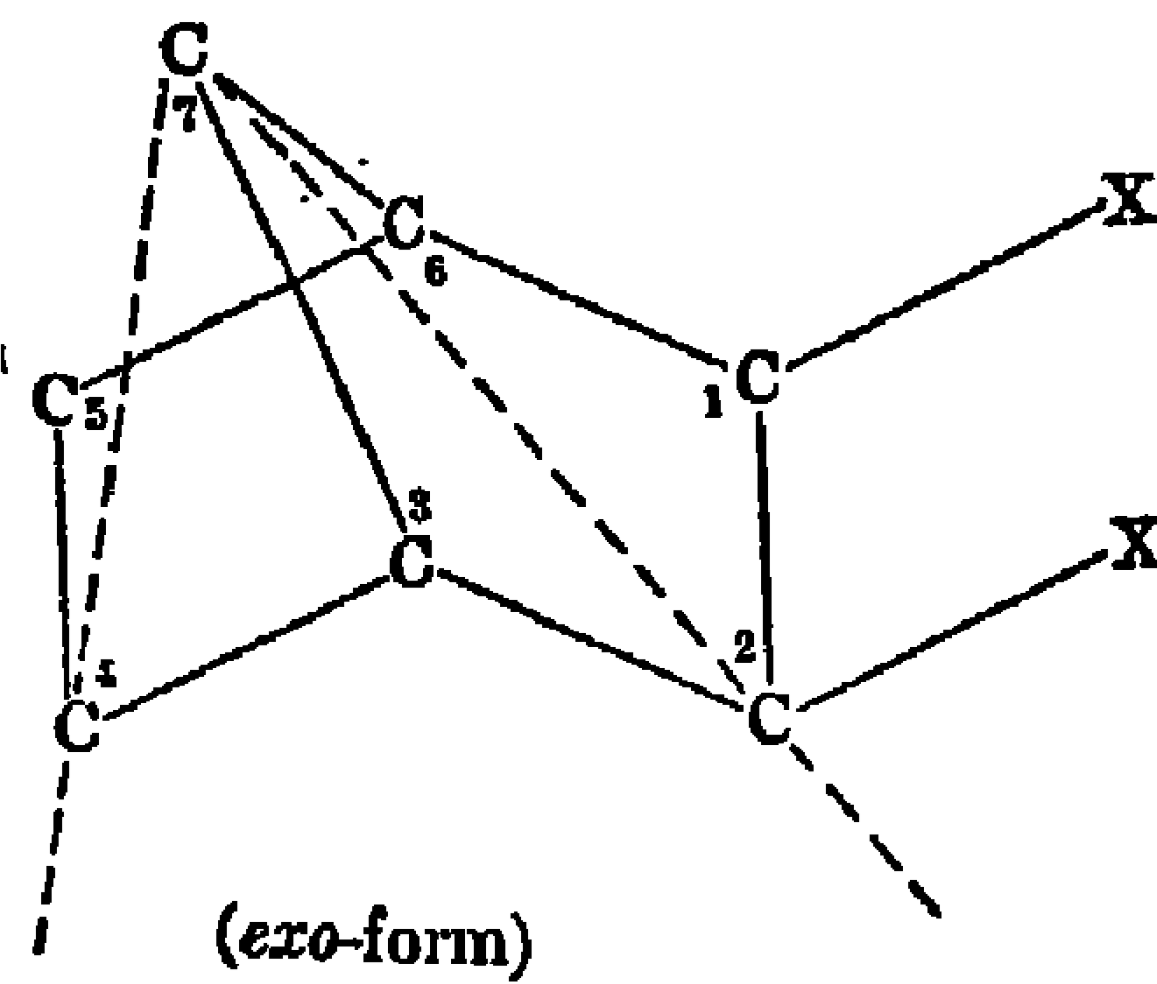
و بتعرضه للعوامل البيئية المؤكسدة أو بداخل جسم الكائن الحى يتكون المشتق الأكسجيني : ألدرين إيبوكسيد (Aldrin epoxide) و الذى سمى بعد تحضيره تجارية بالديلدرين (Dieldrin) وهو مشابه إندو ـ إكسو ـ وعند تعرضه للرطوبة يتكون ألدرين ديول :

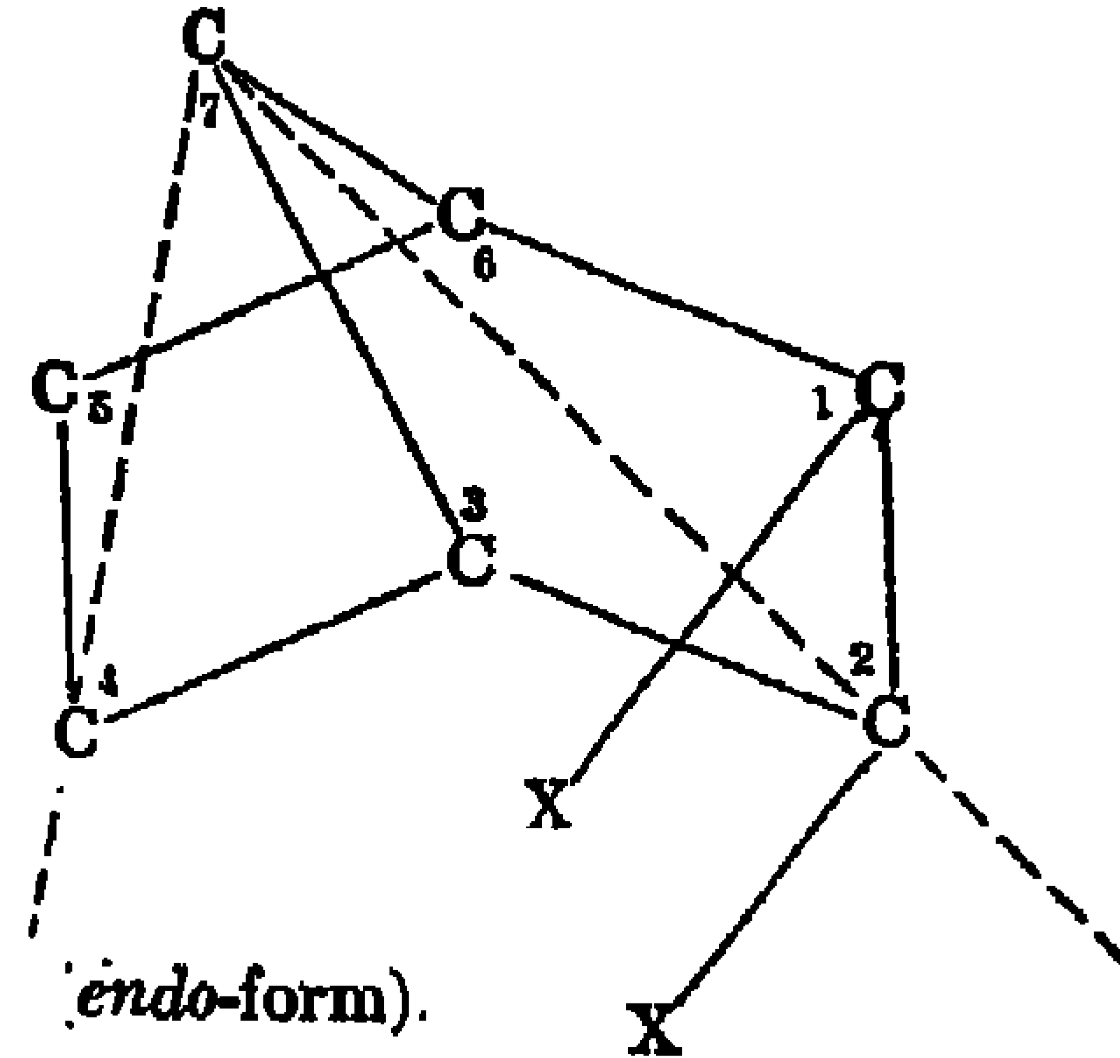


وتظهر أعراض التسمم بالمركب في صورة رجفات (Tremors) واختـــلال الخطوة (Ataxia) وانقباضات (Convulsions) تعقب بانخفاض فـــي التنفـس وهبوط في القلب ثم الموت ، أما السمية المزمنة فتكون في صورة تخريـــب كلوى (Renal damage) .

و كما سبق الإشارة فإن لهذه المركبات متشـــابهات فـالألدرين يعتـبر المشابه إندو - إكسو (Endo- Exo) و تظهر أهمية التركيب البنائي لجزيئـات متشابهات هذه المجموعة من المركبات و التي تتمتع بوجود مركزين ســالبين المسافة بينهما في حدود مسافة المستقبل الكيميائي الحيوي هذا بالإضافة إلــي وجود الرابطة الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العاليـة و أثرهـا علي الفاعلية البيولوجية هذا بجانب وجود قنطرة الداي كلورو إيثــان وكلــها تتمتع بصفة التماثل في التركيب الكيميائي :

* إندو - إندو (Endo-Endo) : مثل مركب أيسودرين (Isodrin)
* إندو - إكسو (Endo- Exo) : مثل المركب ألدرين (Aldrin)



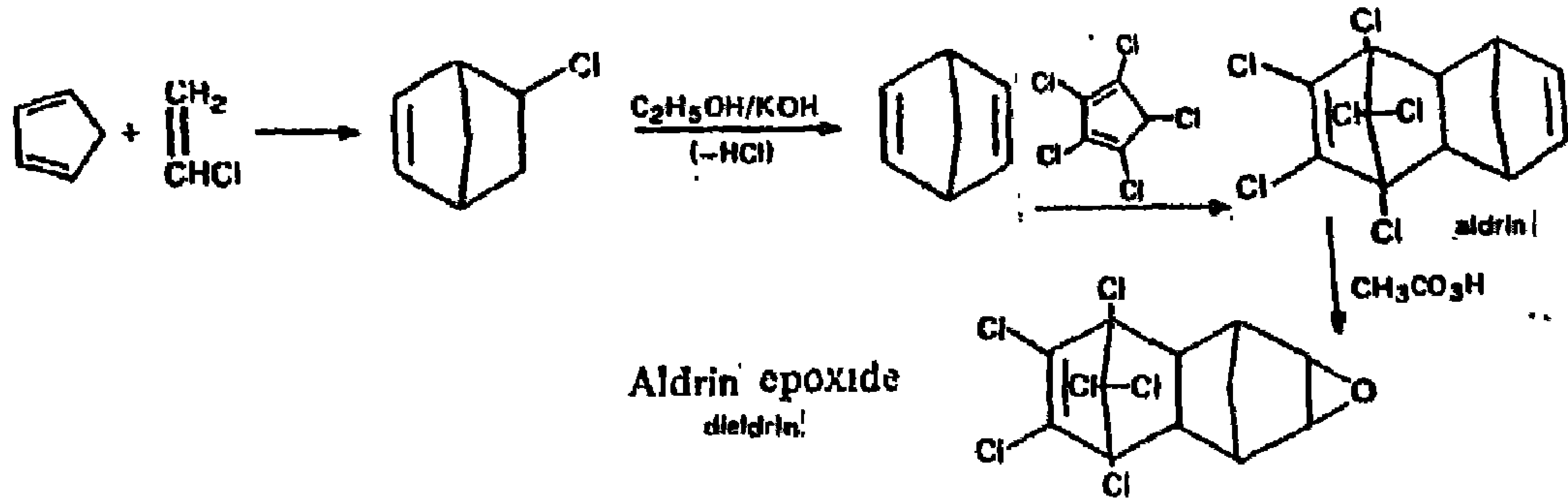


وعند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إكسو(Endo- Exo) : أي في مركب ألدرين (Aldrin) يتحول إلي المشتق التأكسدي ألدرين إيبوكســيد (Aldrin epoxide) والمعروف بأسم بالديلدرين (Dieldrin : HEOD) :

أما عند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إنـــدو(Endo-Endo) أي في مركب أيسودرين (Isodrin) يتحول إلي المشتق التأكســـدي أيســو دريــن إيبوكسيد (Isodrin Epoxide) و المعروف بأسم الإندريـن (Endrin : Endo-Endo isomer)

و يوضح التخطيط التالي نمط تمثيل مركب الألدريـــن إلـــي الديلدريـــن بالكائنات الحية الدقيقة :

٣-ألدرين إيبوكسيد : ديلدرين (Aldrin Epoxide : Dieldrin : HEOD)



ويصنف الألدرين إيبوكسيد (الدريلدرين) بمرتبة السمية الأولى (Class:I) لشدة خطورته على الصحة العامة فهو عالى السمية للثدييات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار . و الديلدرين سم عصبى لامس و معدى و يمتص بسهولة خلال الجلد حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم ١٢ مللج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٢٨ ضعف سمية الكلوردان .

وأقصى تركيز مسموح به من متبقياته :Max. Allowable Concentration) MACw) فى مياه الشرب أو المياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية ٠,٠٢هو مللج / كج . و الديلدرين لا يذوب فى الماء بينما أقصى تركيز مسموح يتواجده فى هواء منطقة عمل محيطة (MACwz) هو : ٠,٠١ مللج / م٣ . أما مستوى المتبقيات والتى لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (عكسية) هو ٠,٠٢٥ مللج . أما حد التناول اليومى المقبول لمتبقياته (ADI) هو : ٠,٠٠٠١ مللج / كج / يوم .

وللمركب درجة ثبات عالية(High stability) فيصل أثره المتبقى إلى ٢٥ عام والمركب غير ثابت بالوسط المائي حيث يتحول إلى ديلدرين ديول .

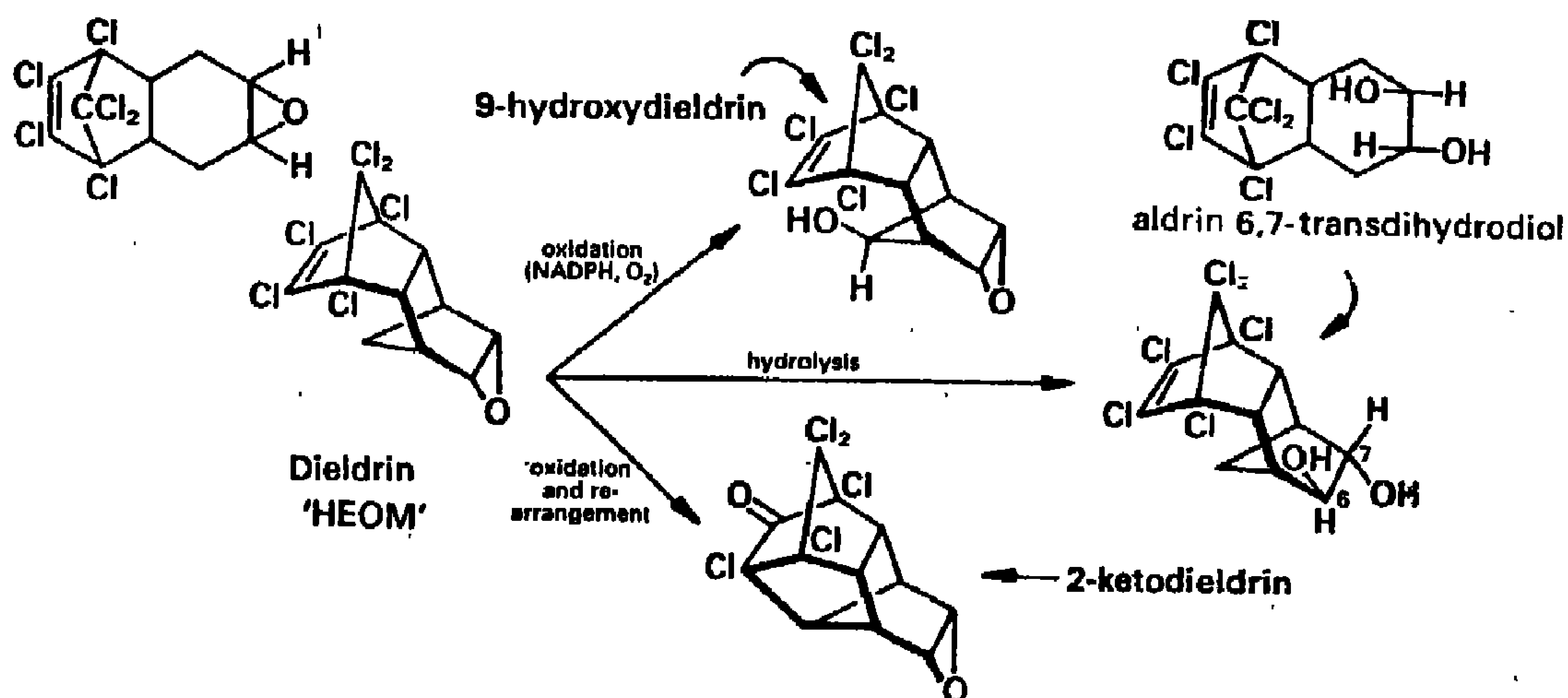
يتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية بالجسم ويخزن فيها بصورته و يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يؤدى لتسمم صغارهن الرضع .

ولوحظ أن الألدرين يؤدى لظهور أعراض تسمم لاإرادية باراسيمبثاوية ومشابهة تماماً لما يظهره التسمم بالفوسفات العضوية فى حين أن الديلدرين لا يحدثها وأعراضه على القطط تشير لتأثيره على الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادى ، كما أظهر الألدرين انخفاض في مستوى الكولين إستيريز وهو ما لم يلاحظ مع الديلدرين وذلك رغم أن الألدرين لم يؤثر كمناهض للإنزيم

كما يظهر تأثيرات مركزية أخرى تتضمن انخفاض ضغط الـــدم والإثـــارة الزائدة والاضطراب التتشنجى (Convulsions) كذلك أظهر الإندريـــن (Endrin) تأثيرات على الفقريات مماثلة للألدرين متضمنة زيادة اللعـــاب وانخفـــاض بالقلب ويعالج مثل ذلك بالأتروبين .

كما لوحظ إنخفاض شديد في مستوى أس تركيز أيون الـــهيدروجين (pH) قدرة ٠,٢ وحدة وربما لنقص فى فاعلية الأنزيــــم ويعــزى ذلــك للتأثير الباراسمبثاوى (القلب) وبالرغم من أن المساهمة قليلة فهى مشـــابهه جداً بسبب الإرتباك الظاهرى فى نقص نشاط أنزيم الأسيتيل كولين اســتيريز بالدم للتسمم بالألدرين وفى حالة التسمم الشديد تتأثر وظيفة الكلـــى لانبســـاط الأوعية الدموية (Vasconstriction) وسببه الأول نشاط زائد بغدة الأدرينال ، و مرة أخرى فإن التنبيه المركزى هو السبب المرجح لنشاطها .

كما لوحظت تغيرات بيوكيميائية بمخ الفئران عقب التســـمم بـــالديلدرين حيث تتفرد المركبات الثلاثة التالية بشكل إسترات مع المرافق الإنزيمـــى (أ) Coenzyme (A) من الميتوكوندريا وهى مركبات أليفاتيـــة مـــع ذرة كربـــون رباعية فى طرف ومجموعة كربوكسيل فى طرف آخر:



ومفهوم آخر ضمنيا فهي مركبات ذات جهد (potent) وهو ما يشير لتخريب في المخ ويحكمها زيادة نشاط إنزيم سكسينو أكسيديز ، كما أن هذه المواد تنتج أيضا عند الصدمة الكهربائية أو المعاملة بكلوريد الأمونيوم أو الكامفور (Camphor) ولقد أقترح أنها نتيجة الفعل الأولى لتخريب الميتوكوندريا فتفرز الإسترات المسببة للتشنجات أو الموت ببعض الحالات خاصة وأن إستر جاما- بيوتروبيتامين يشبه الأسيتيل كولين فى تأثيره على الجهاز العصبي .

وبملاحظة التغيرات الجوهرية فى التمثيل الوسطى لمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين حيث أدت لزيادة الألانين و اللاكتات و البيروفات و الأمونيا عقب الحقن بخمسة عشرة دقيقة ، وطالما أن التشنجات تلعب عن طريق جاما ــ أمينو بيوترات فتقلل مستواها وهو ما يعرف بالتأثير التجريبى ، جدول رقم (١٧-٤) .

جدول رقم (١٧-٤) : التغيرات الجوهرية فى التمثيل الوسطي بمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين

المركب		آلانين	لاكتات	بيروفات	أمونيا
ديلدرين	(١٠٠ مللج / كج)	١٥٣	١٦٥	٥٠	٣٠
تيلودرين	(٧٥ مللج / كج)	٨٥	٣٩	–	–
بيكروتوكسين	(١٨,٩مللج / كج)	١٥٧	٢٣٥	٥	٩٣

ولقد ظهر الإنخفاض السابق بالعديد من المواد مثل الهيدرازينات والمثبطة للإنزيم المحول للجلوتامات الى أمينوبيوترات .

ويمجرد أن يزيد الألدرين من إنتاج جاما ــ أمينو بيوترات فمن غير المستحب أن هذا التأثير يمكن وأن يتفاقم (exacerbate) ويزداد الفعل التشنجي ومن المحتمل أنها آلية معوضة ومصممة لقضاء الميل للتشنج ، أما تأثيرها على الحشرات كالتشنجات الحادثة بالأرجل تنتج أساسا بتأثيرات مركزية .

ويلاحظ أن للإستبدالات المختلفة بالمركب تأثيرها على مستوى السمية (الفاعلية البيولوجية) جدول رقم (١٧-٥) خاصة في مكان ذرات الكلور أو الهيدروجين .

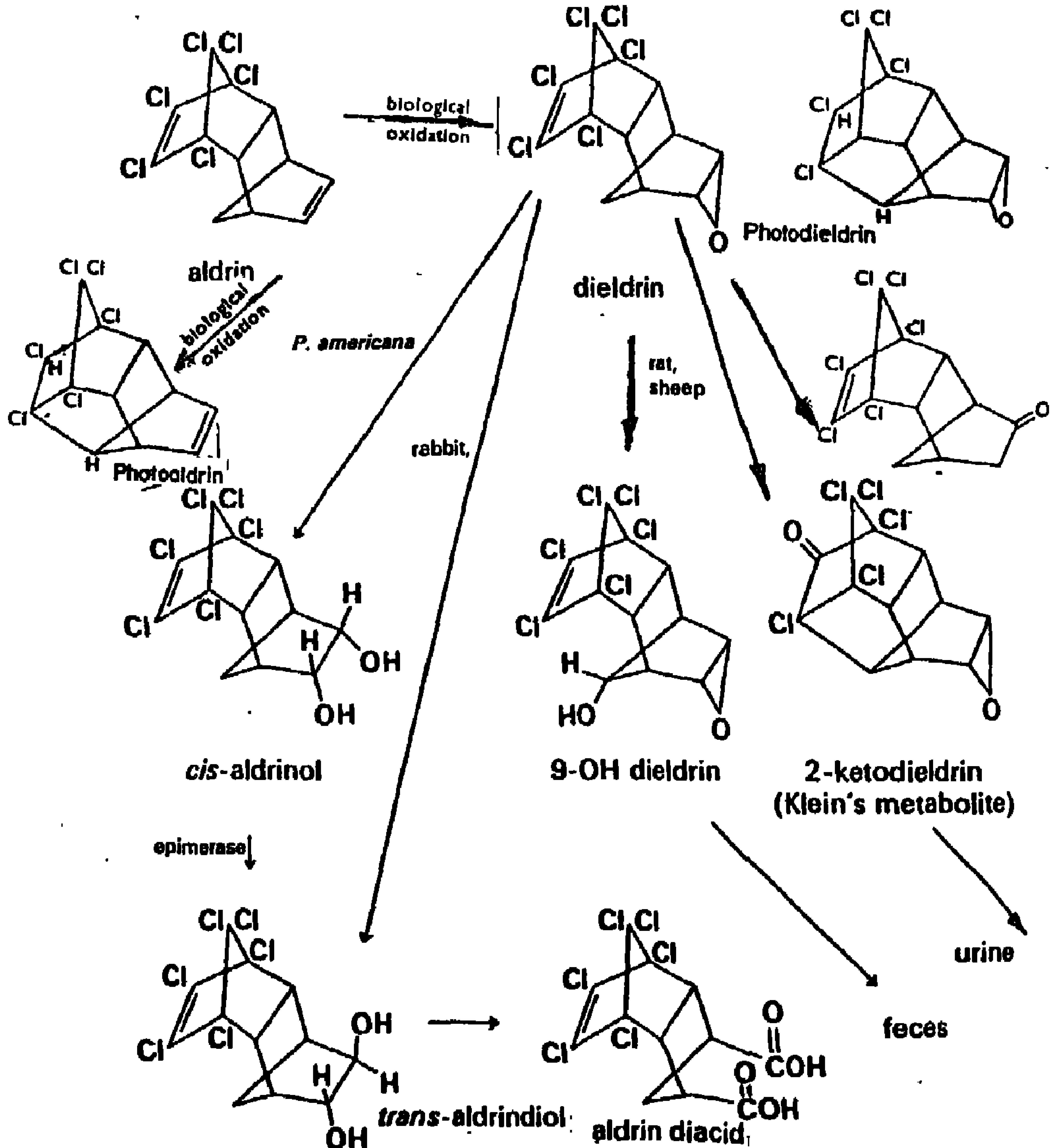
جدول رقم (١٧-٥) : تأثير الإستبدالات المختلفة على مستوى السمية

				الفاعلية النسبية			ملاحظات عن السمية للإستبدالات في مركب الألدرين والأيسودين
A	B	C	D	الذباب المنزلي	الصرصار الالماني	من البسلة	
Cl Cl	Cl Cl	H H	CL H	عديم عديم	عديم عديم	عديم عديم	تنعدم سمية (فاعلية المركبين ١ ، ٢) لحدوث تشبع كامل لهم وعدم ظهور المركز السالب .
Cl H	Cl H	H Cl	H Cl	٣ ١	٨٠ ١٠	عديم عديم	تحتوى على المراكز السالبة لكنها قليلة الفاعلية البيولوجية ز يعد المركب الثالث مشابه للألدرين شديد الفاعلية البيولوجية و التي ظهرت على الصرصار ويرجع لوضع ذرة الكلور بكلاهما مختلفة .
H	H	Cl	Cl	٢	عديم	عديم	وجود حلقة الايبوكسيد بالمركب الخامس اعطت اهمية لشكل وحجم الجزيئي الفراغي .

و ينحصر تمثيل مركب الألدرين في المسارات التالية :

١ ــ عملية أكسدة وغالبا ما تكون إيبوكسدة خلال الرابطة الزوجية بالحلقة الثانية ويتكون ألدرين إيبوكسيد (ديلدرين) الأكثر قطبية و الأقل ثبات (حيث يمكن وأن تتكسر رابطة الإيبوكسيد ويتكون ديول (Diol) من خلال عملية تحليل مائي .

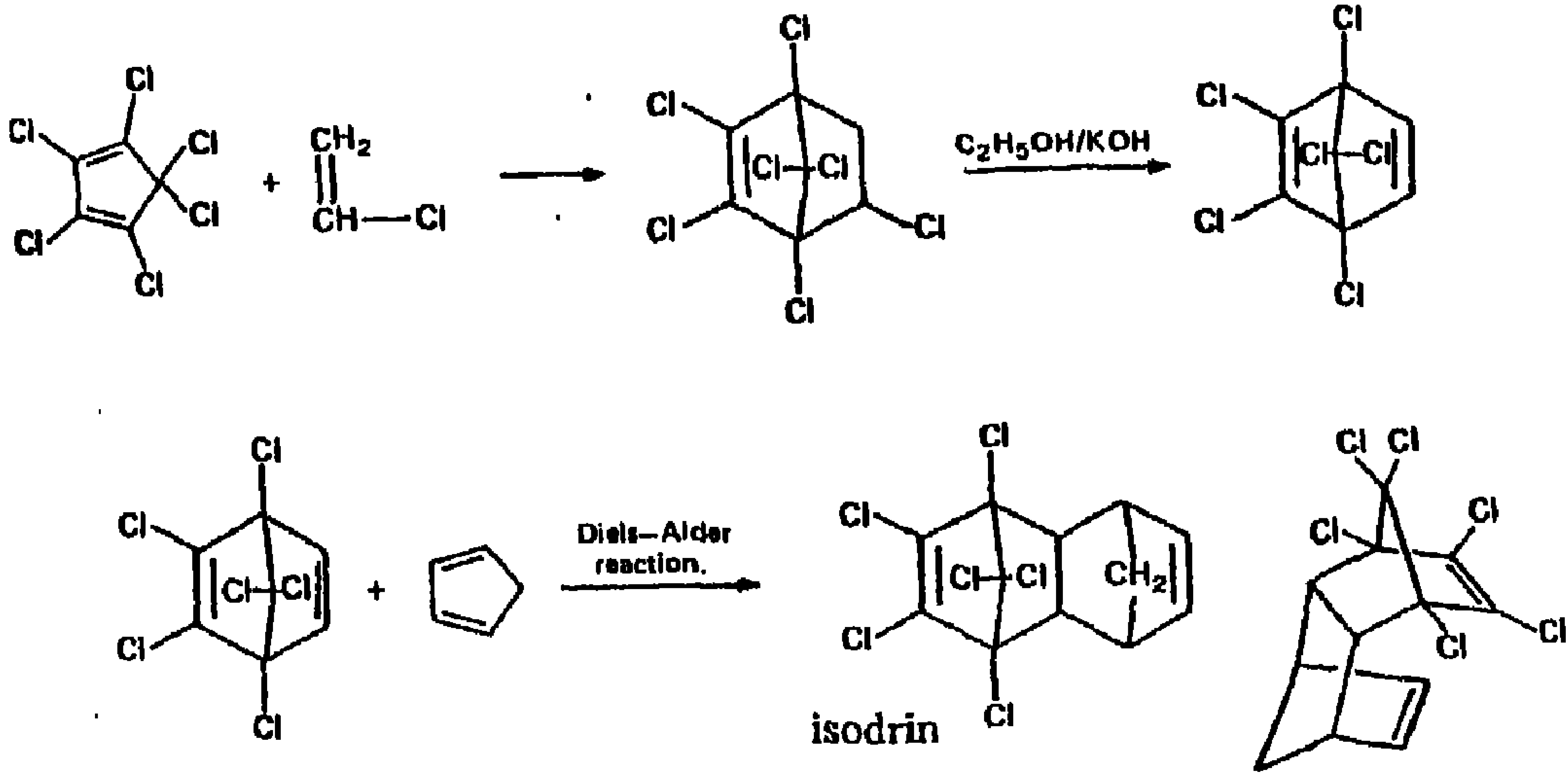
٢-عملية أكسدة حلقية بكسر الرابطة الزوجية بالحلقة الأولى ثم تكوين رابطة بين ذرة الكربون رقم (٣) وقنطرة الإندو مثيلين وغالبا ما تحدث هذه العملية بفعل الضوء ويتكون المشتق فوتوألدين (Photoaldrin) والذي يحدث له أكسدة بيولوجية ويتكون إيبوكسيد فوتو ألدرين (Photoaldrin epoxide) . أو بالأكسدة من خلال تكوين رابطة أكسيجين على ذرة الكربون رقم (٧) و التي تتأكسد بيولوجيا بدورها إلى مجموعة ألدهيد حلقي كما بالشكل رقم (١٧-٩):



شكل (١٧-٩) : مسارات تمثيل و تحول مركب الألدرين :

٤ ـ الأيسودرين : (Isodrin :Endo-Endo)

يعد الأيسودرين هو المشابه إنـــدو ـ إنـــدو (Endo – Endo) لمركـــب الألدرين :



وتسمية العلمية هي : ١ , ٢ , ٣ , ٤ , ١٠ , ١٠ ـ هكساكلورو ـ ١ ,٤ , ٤a , ٥ ,٨ , ٨a ـ هكساهيدرو ١و٤ـ إندو ـ ٥ ,٨ ـ إنـدو داى ميثانونفثالين .

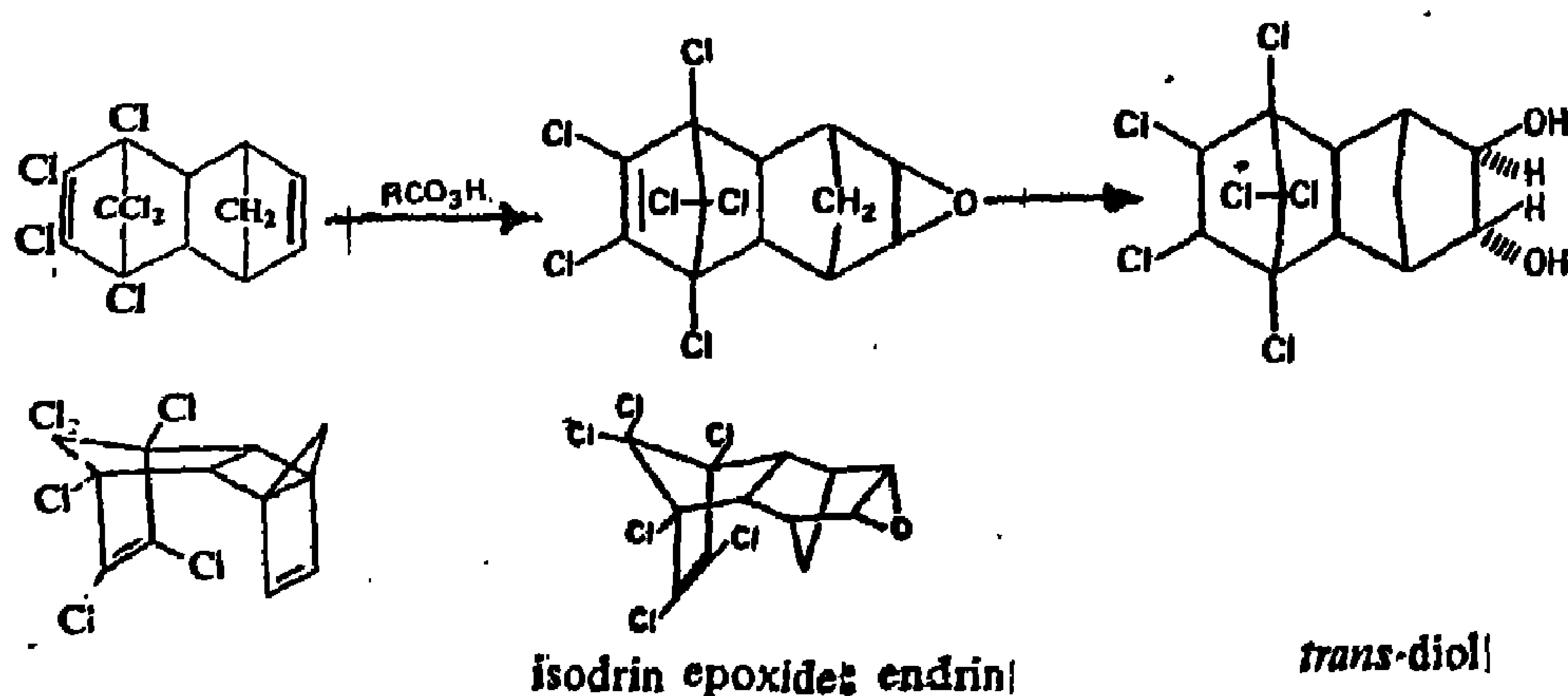
ويصنف المركب ضمن مرتبة السمية الأولـى (Class : 1) لخطورتـه على الصحة العامة فهو سم عصبى لامس و معدى عالى السمية للثدييـات والحيوانات ذوات الدم الحار (حيث يمتص بالجلد والقناة الهضميـة) تبلـغ الجرعة القاتلة للتصف بالفئران عن طريق الفم (LD_{50}) : ١٥ مللج / كـج من وزن الجسم حيث تبلغ سمية ١٧ ضعـف سـمية الكلـوردان . وتبلـغ الجرعة القاتلة للتصف بالفئران عن طريق الجلد ٩ مللج / كج .

و يعد أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه (Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة في الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) (MACw) هو : ٠,٠٠٠٥ في حين أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو : ٠,٠٠٢ أما مستوى المتبقيات منه و التي لا ينتج عنها أي تأثيرات (NEL) فهي: ٠,٠٢ في حين حد الأخذ اليومي : التناول اليومي المقبول (Accepteable Daily Intake : ADI) هو : ٠,٠٠٠٠٢ . أما مستوى الأمان المسموح بتواجده في اللحوم فهو ١,٠ وباللبن ٠,٠٠٠٨ وبالخضر والثمار التفاحية والبيض والحبوب ٠,٢ مللج / كج .

ويتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية ويخزن فيها بصورة أيسودرين أو أيسودرين إيبوكسيد و يفرز المركب بلبن الأمهات الثديية مما يؤدى لتسمم صغارهن الرضع .

وتشييع الرابطة الزوجية يؤدى لخفض في مستوى السمية وللمركب درجة ثبات عالية فأثره الباقي طويل يمتد وحتى ثماني سنوات والمركب ثابت بالوسط القلوى وينحل بالوسط الحامض

ويتعرض المركب للعوامل البيئية المؤكسدة ينتج المشتق الأكسيجيني أيسودرين إيبوكسيد : الإندرين (Isodrin epoxide : Endrin) و الذي يتحول عند زيادة الوسط المائي إلي أيسودرين ديول (Isodrin diol).

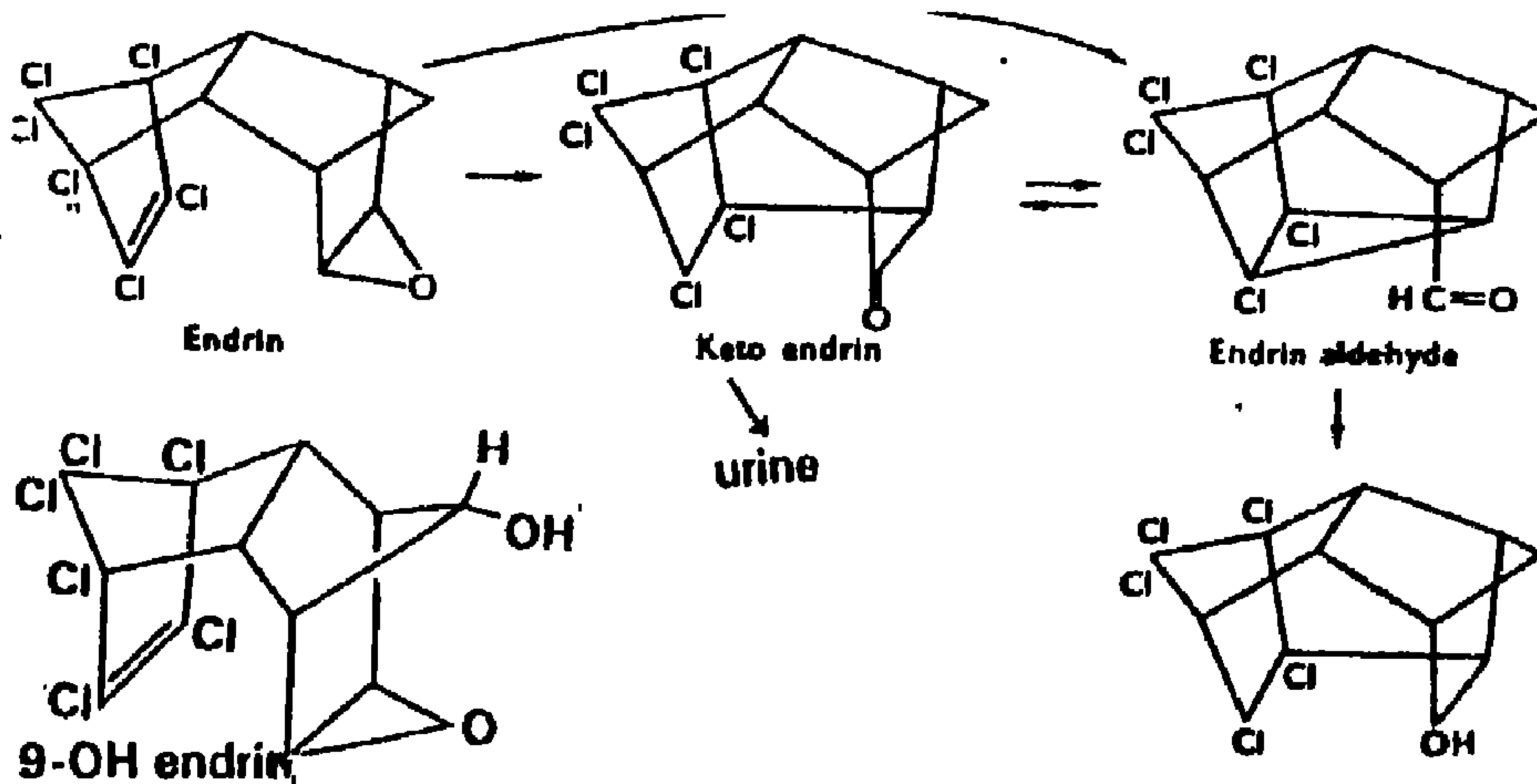


وبالتعرض لمتبقياته تظهر أعراض مميزة وهي عـــدم تناســق الحركــة (Ataxia) وعدم التوافق في تنســـيق الحركـــة و إحتبــاس بولـــى (Anuria) وإختناق رئوى مع استسقاء بالرئة مع زرقة بالجسم .

ويصنف مركب الإندرين ضمن مرتبـــة الســموم الأولـــى (Class : 1) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبى لامس و معدى عالى الســمية للثدييات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصــف للفئران عن طريق الفم (LD_{50}) : ١٢ مللج / كج من وزن الجســم فسـميته تبلغ ٢٨ ضعف سمية الكلوردان . فى حين تبلغ الجرعــة القاتلــة للنصـف للفئران عن طريق الجلد : ١٨ مللج / كج . كما أن له أثر تراكمى حيــوى بالأنسجة الدهنية و يفرز مع لبن الأمهات الثديية لصغارهن الرضع .

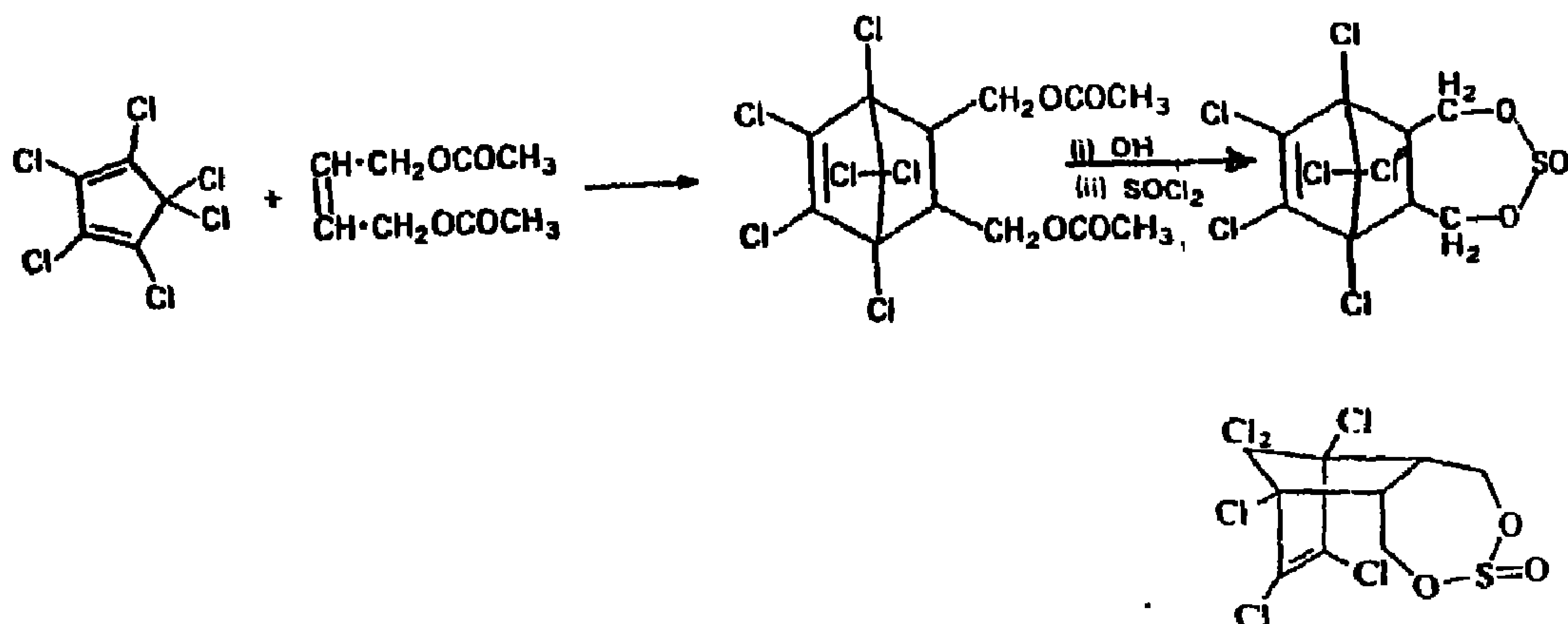
ويعد أقصى تركيز مسموح بتواجدة فى مياه الشرب والمياه المســتخدمة فى الأغراض المنزلية (MAC w) هو فى حين اقصـــى تركــيز مســموح متواجدة فى هواء منطقة عمل محيطة (MACwz) هو ، أما المستوى الـــذى لا ينتج عنه تاثيرات سامة (NEL) فهو ٠,٠٥ مللج / كج . فى حيـــن أن حد الأخذ (التناول) اليومى المسموح به (ADI) هو ٠,٠٠٠٢ جــزء فـــي المليون .

وللمركب درجة ثبات عالية فأثره المتبقى طويل والمركــب ثــابت فـــى الوسط القلوى وغير ثابت بالوسط الحامض حيث يتغير وضـــع الــذرات بالجزيئى . وبتعرض متبقيــات المركــب للعوامــل البيئيـــة يتأكســد إلـــى كيتوإندرين و ألدهيد إندرين :



٥ــ إندوسلفان (Endosulfan) :

وهو إحدي مركبات السيكلودايينات و التي إستخدمت لفترة طويلة و علي نطاق واسع و يسمي المركب علميا : ٦ , ٧ , ٨ , ٩ , ١٠ , ١٠ هكساكلورو ــ ١,٥ , a٥ , ٦ , ٩ , a٩ ــ هكسا هيدرو ٦,٩ ــ ميثانو ــ ٧ , ٣ , ٤ ــ بنزو داى أوكساثيبين .



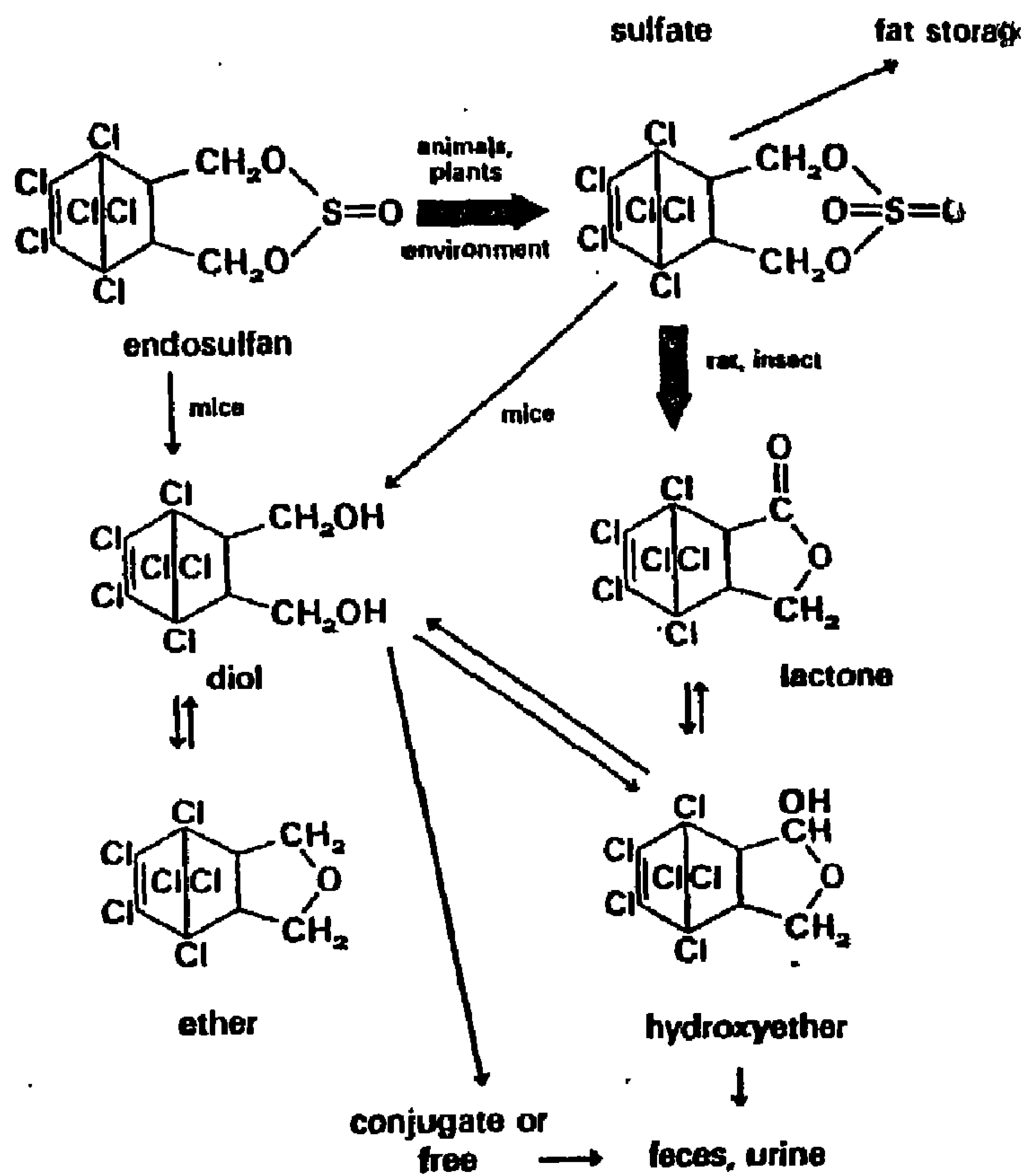
ويصنف مركب الإندوسلفان ضمن مركبات مرتبـــة السـمية مــن الدرجة الأولى (Class : 1) لخطورته علـــى الصحـــة العامـــة والثدييـــات والحيوانات ذوات الدم الحار فهو سم عصبى بالملامســـة و معـــدى وأثـــره اللامس قوى جداً حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريــق الفم (LD_{50}) : ٤٠ مللج / كج من وزن الجسم فتبلغ سمية عشـــرة أمثـــال سمية الكلوردان تقريبا . فى حين تبلغ الجرعة القاتلـــة للنصـــف للفـــئران باللمس عن طريق الجلد ٣٥ مللج / كج من وزن الجسم .

ودرجة ثباته معقولة فيتحلل سريعا بالوسط القلوى لكحـــول أقـــل فـــى درجة سميته عن المركب الأصلى للإنسان والحيوان ولكنه ثـــابت بالوســـط الحامض (خاصة المعدنى) . و يتأكسد المركب لمشتق تأكسدى مماثل فى

سميته للمركب الأصلي ، شكل رقم (١٧-١٠).وأثره المتبقي طويل فيبقى بالتربة لأكثر من سنة والمركب أيضا ثابت في الضوء وغير متطاير.

وللمركب صفات تراكمية بالأنسجة الدهنية فمعدل تراكمه ٣,٦ ويتم إخراجه بالبول .كما له سمية منخفضة على المفترسات والنحل والطيور والأسماك ويؤثر على الجهاز التنفسي فيثبط إنزيم السيتوكروم أكسيديز.

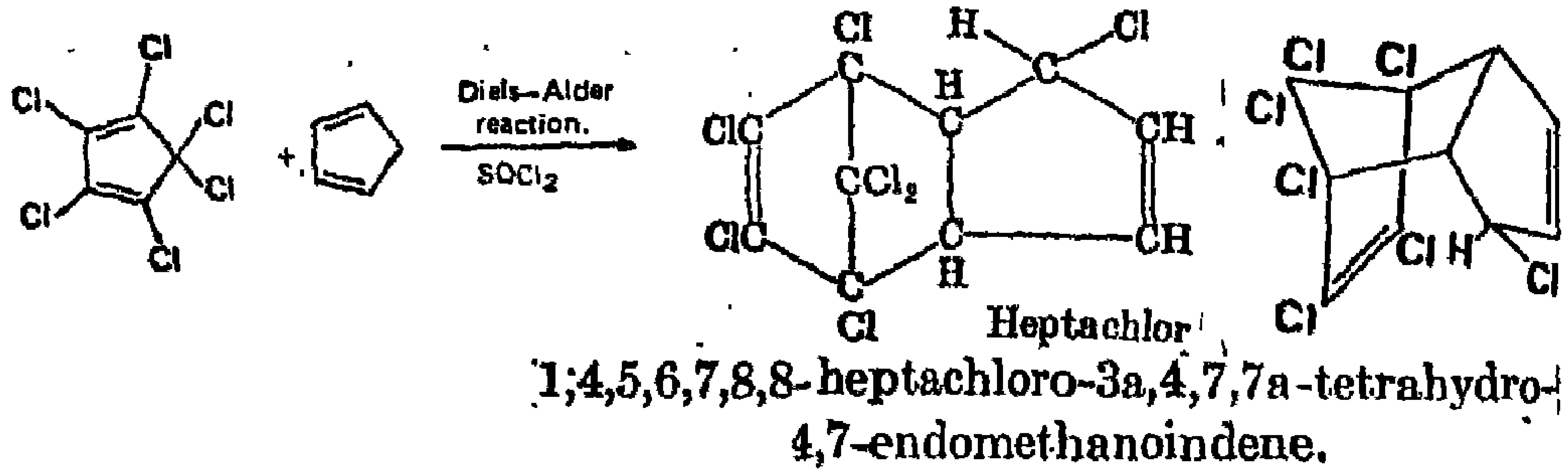
أما مستوى الأمان المسموح به بالحبوب النجيلية ٠.١ و بالخضر و الشاى ٠,٢ وبالبذور الذيتيه ١,٠ مللج / كج (جزء في المليون) .



شكل رقم (١٧-١٠) : تمثيل و تحول مركب الإندوسلفان

٦-الهبتا كلور (Hepta chlor)

تم التعرف على هذا المركب كناتج ثانوي لتفاعل تحضـــير الكلــوردان ويتم بتفاعل كلورو سيكلو بنتا دايين (HCCPD) مع سيكلو بنتا دايين (CPD) فى وجود عملية كلورة (Chlorination) بالسفونيل كلوريد فى رابع كلوريد الكربـون أو من خلال عملية كلورة مباشرة فتعطى مشتق أحادى الـــهالوجين يتحلـل لمشتق هيدروكسي ثم يضاف الكلور في وجود السلفونيل كلوريد :



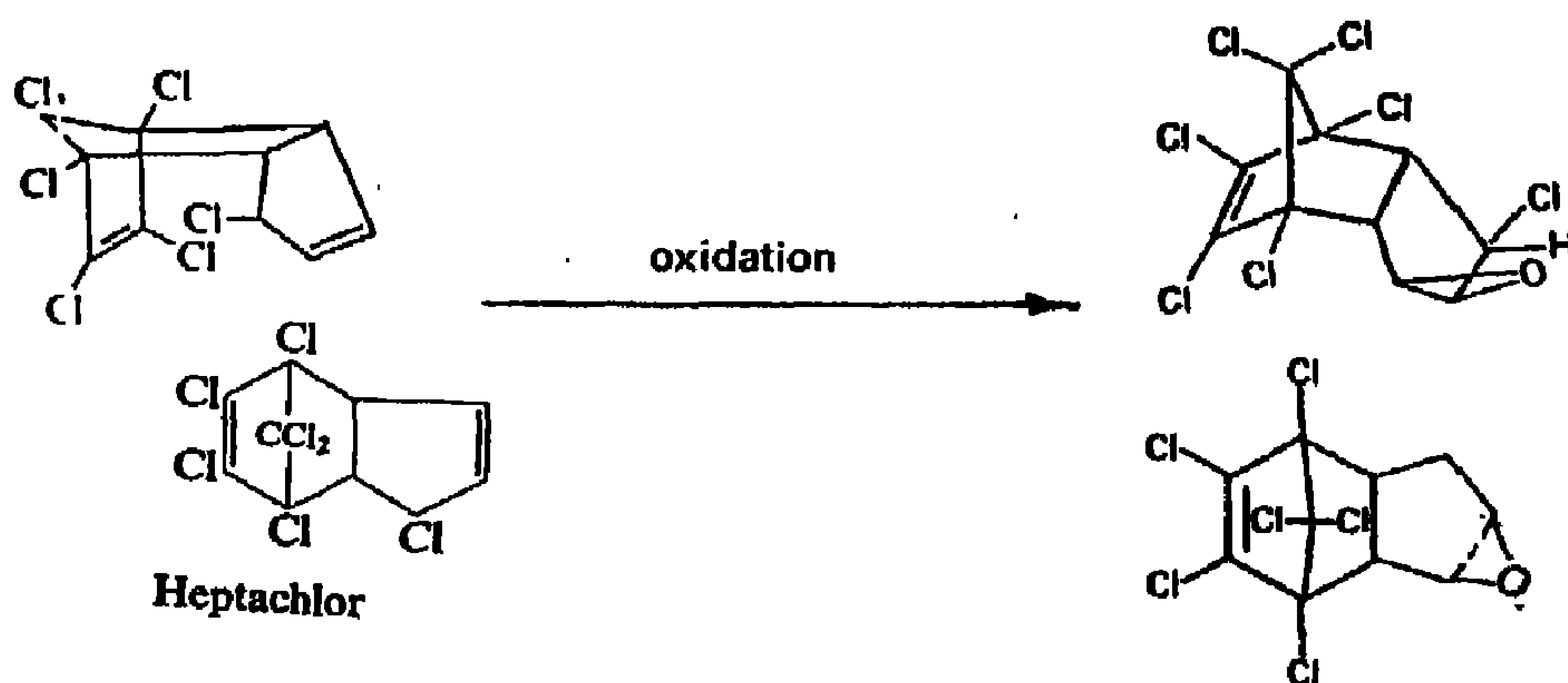
1;4,5,6,7,8,8-heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-endomethanoindene.

ويصنف المركب تبعا لمراتب الســـمية بالمرتبـــة الأولــى (Class I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذات الدم الحار وعلي الصحـــة العامة ومكونات النظام البيئي (Ecosystem components) . فـــهو ســم عصبـي لامس تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) ١٠٠ مللج/كجم مـن وزن الجسم فسميته تبلغ خمسة أمثال مركـــب الكلــوردان ويــتراكم حيويــا بالأنسجة الدهنية صورة هيتاكلور و هبتاكلور إيبوكسيد ويفرز بلبن الثدييــات فيؤدى لتسمم الأطفال الرضع وتبلغ الجرعة القاتلة للنصـــف للفـئران عـن طريق الجلد ١٩٥ ميليجرام /كجم من وزن الجسم و أقصى تركيز مســموح بتواجده بالمياه(Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة فى الشـرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠٥ مللج/لتر(فمعدل نوبانه فى الماء ١٠٠ مللج/لتر أى ١٠٠٠ جزء فى المليون وأقصى تركيز مسموح بتواجده بهواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠,٠١مللج/ م ٣ وعند بلوغه تركيز ١٠٠٠ مللج / م ٣ يؤدى لتسمم الإنسان . أما مستوى متبقياتــــه والتــي لــها تأثيرات عكسية فهو٠,٢٥بالقطط و ٠,٠٦الكلاب في حيـــن أن حـــد الأخـذ (التناول) اليومى المقبول (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ مللج/كجم/يـــوم . ومســتوى الأمان المسموح به على اللحوم ٠,٠٢ و بالبيض ٠,٠٥وبالخضر والحبـــوب والبذور الزيتية ٠,٠٢وبالثمار ٠,٠١ جزء في المليون .

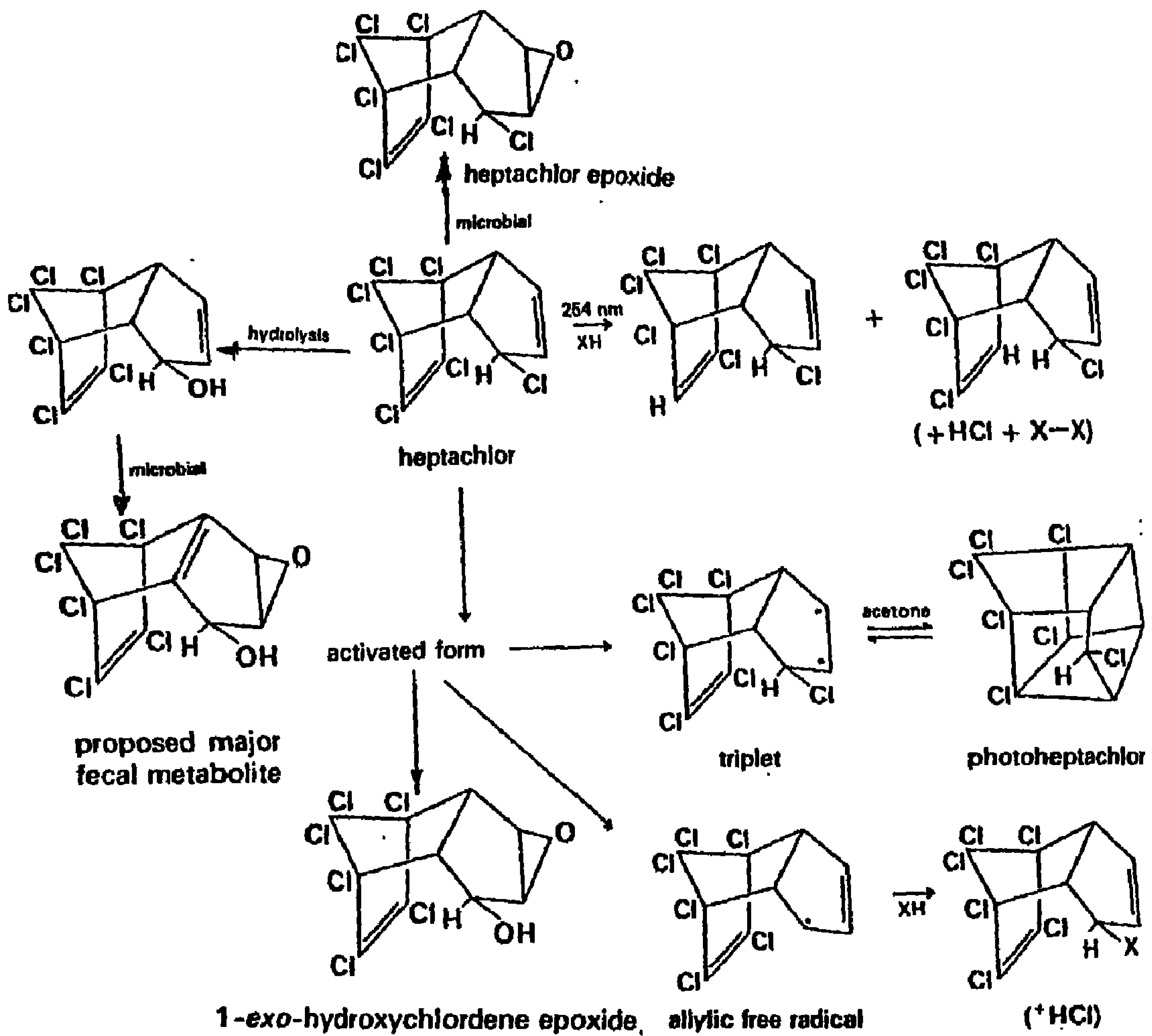
و يؤدى التعرض له إلي تشنجات صرعيه (Epilophform) فهو منبه للجهاز العصبي المركزي (CNS) كما يؤدي إلي فشل واستسقاء برانشـيمة الكبـد و طلائية الأنابيب البولية كما يؤثر على إنزيم السيتوكرم أوكسيديز .

وتؤدي عملية تشبيع الرابطة الزوجية يؤدى لإنخفاض سـميته : فاعليتـه البيولوجية (Biological activity) . والمركب أقل ثبات من الكلـوردان و لـه درجة تطاير عالية (٣ × ١٠ $^{-٤}$ مم ز) خاصة بالأماكن المغلقـة ويتحلـل بالوسط الحامض وثابت بالوسط القلوي .

أما بتعرض متبقيات الهبتاكلور للعوامل البيئة المؤكسـدة فيتحـول إلـي مركب هبتاكلور إيبوكسيد (Heptachlor epoxide) الأكثر سمية و الأقـل ثباتـا للرطوبة و القلويات :



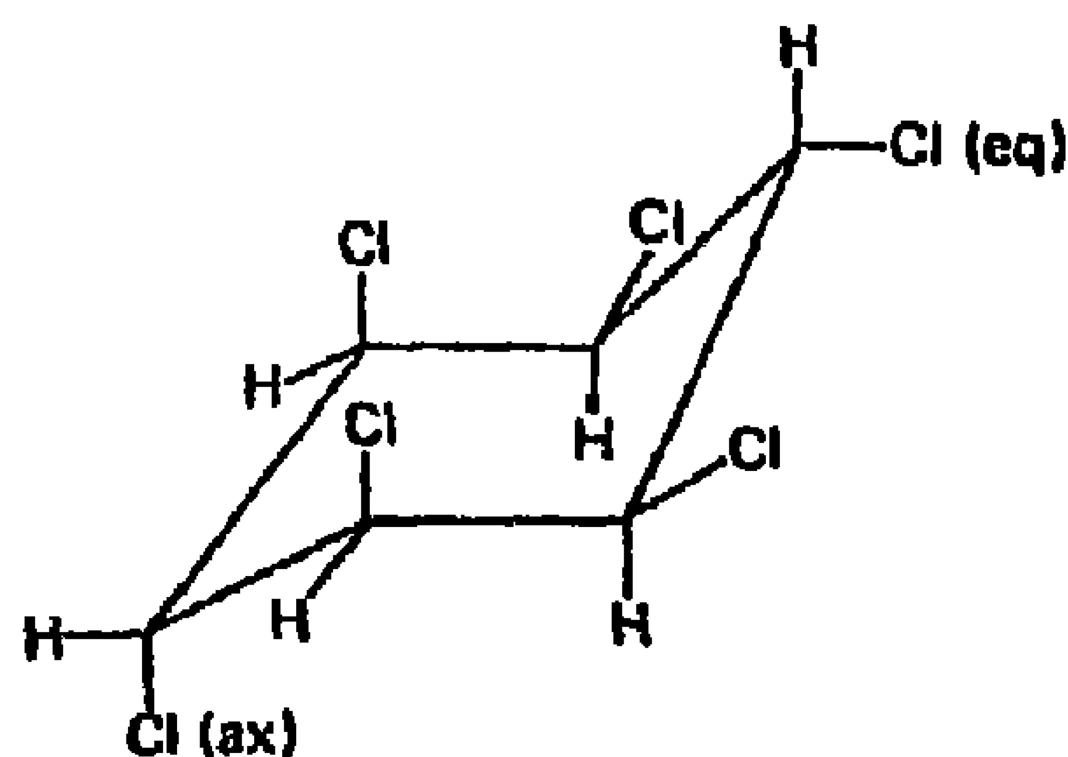
أما عند تعرض متبقياته للعوامل البيئية المختزلة فيؤدي إلي إنفـراد ذرة كلور من الحلقة الخماسية ويتكون ديكلور هبتا كلور بينما لا تحـدث للـهبتا كلور عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) . و الشكل التـالي رقـم (١٧-١١) تمثيل الهبتاكلور خاصة مماكناته التمثيليه .

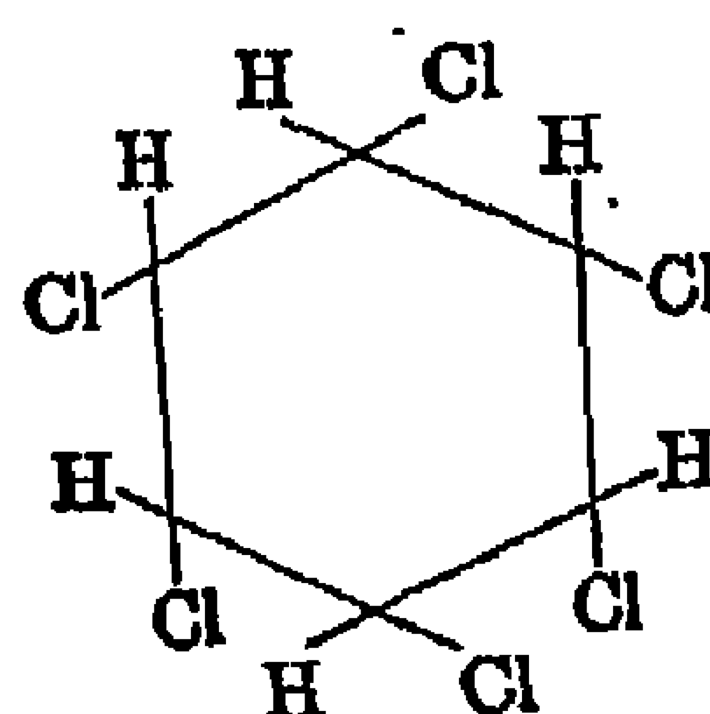


شكل رقم (١٧-١١) : تمثيل و تحول مركب الهيبتاكلور

٣-عائلة هكساكلورو سيكلوهكسان(HexaChloro cyclo Hexane :HCH) :

أكتشف المركب عام ١٨٢٥ قبل أن تكتشف خواصه الإبادية و السامة من قبل العالم ميخائيل فراداى M. Faraday عام ١٨٣٦ من خلال كلورة (Chlorination) البنزين في وجود الضوء :





والمركب لا يذوب في الماء تقريبا و عالى التطاير وثابت ضد الضوء كذلك ثابت بالوسط القلوى والمتعادل والحامض فابخرته المتطايرة تثبط نمو الفطريات والجراثيم .

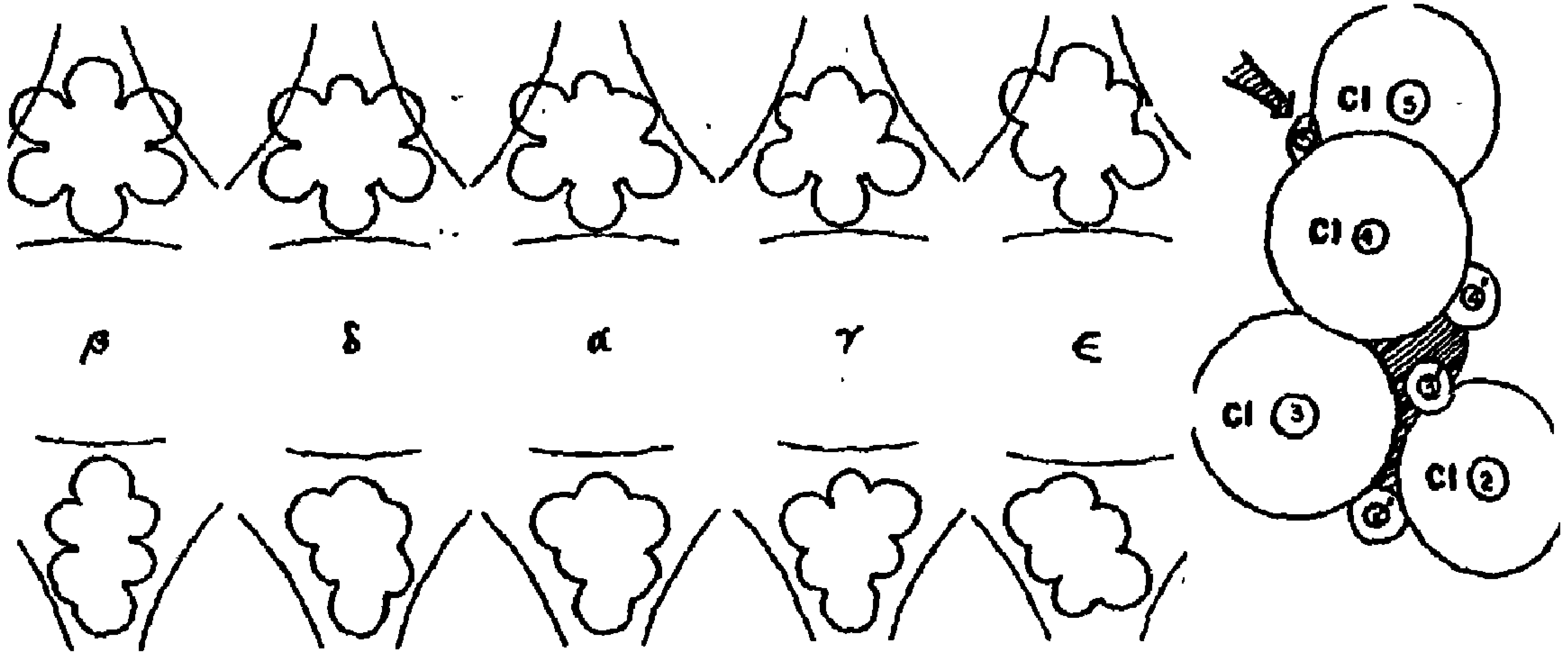
ويوجد للمركب ستة عشرة مشابه فراغي (كما يجب و ألا ننسى أن مركب السيكلو هكسان أصلاً يوجد فى صورة متشابهين هما :

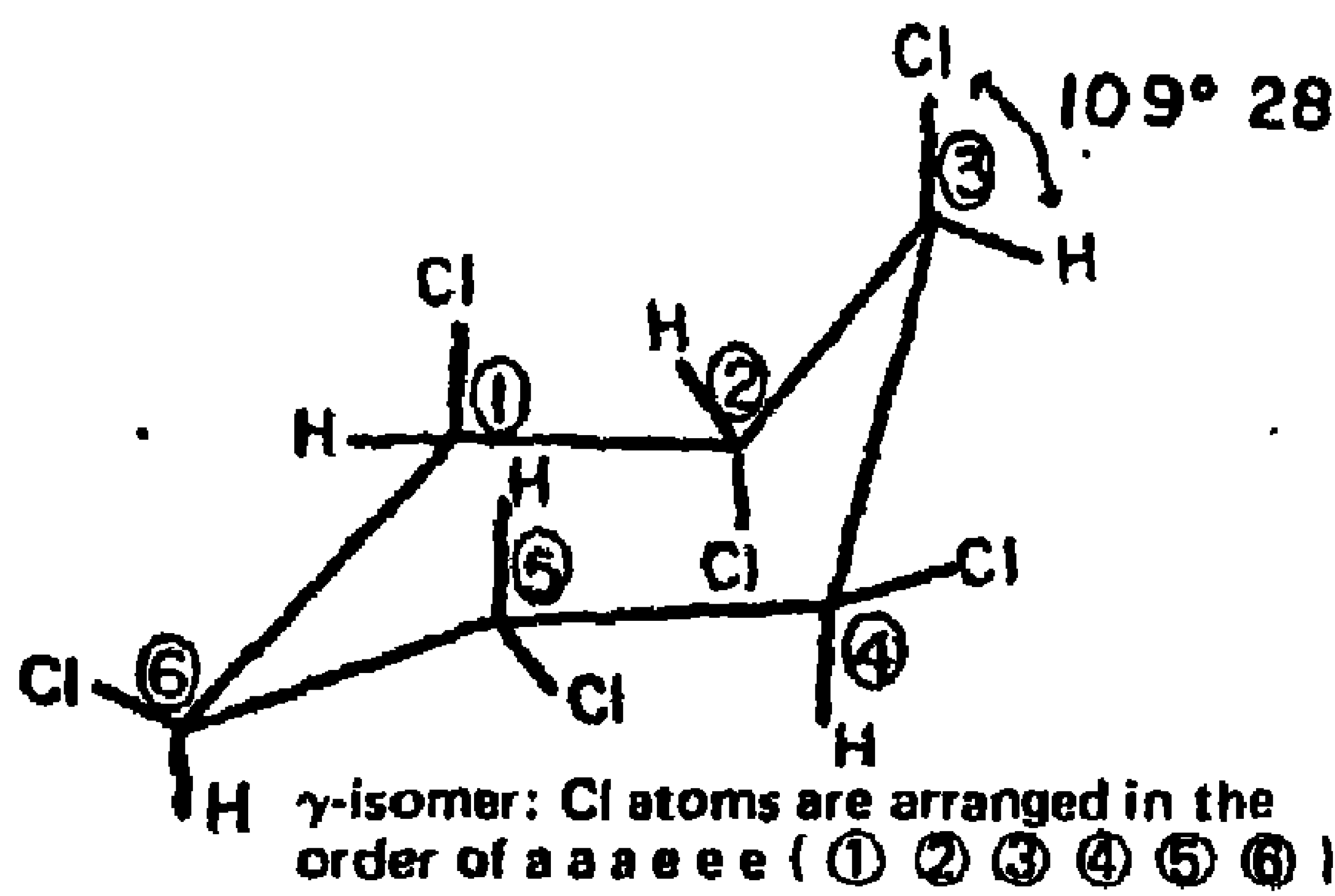
أ ــ المشابه مضاهى :سيس (Cis) : ويأخذ شكل الكرسى (Chair form)
حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاث ذرات كربون الأخرى في مستوى أخر . وهو أكثر ثبات ويحتاج لطاقة أقل لتكوينه ، شكل رقم (١٧-١٢) .

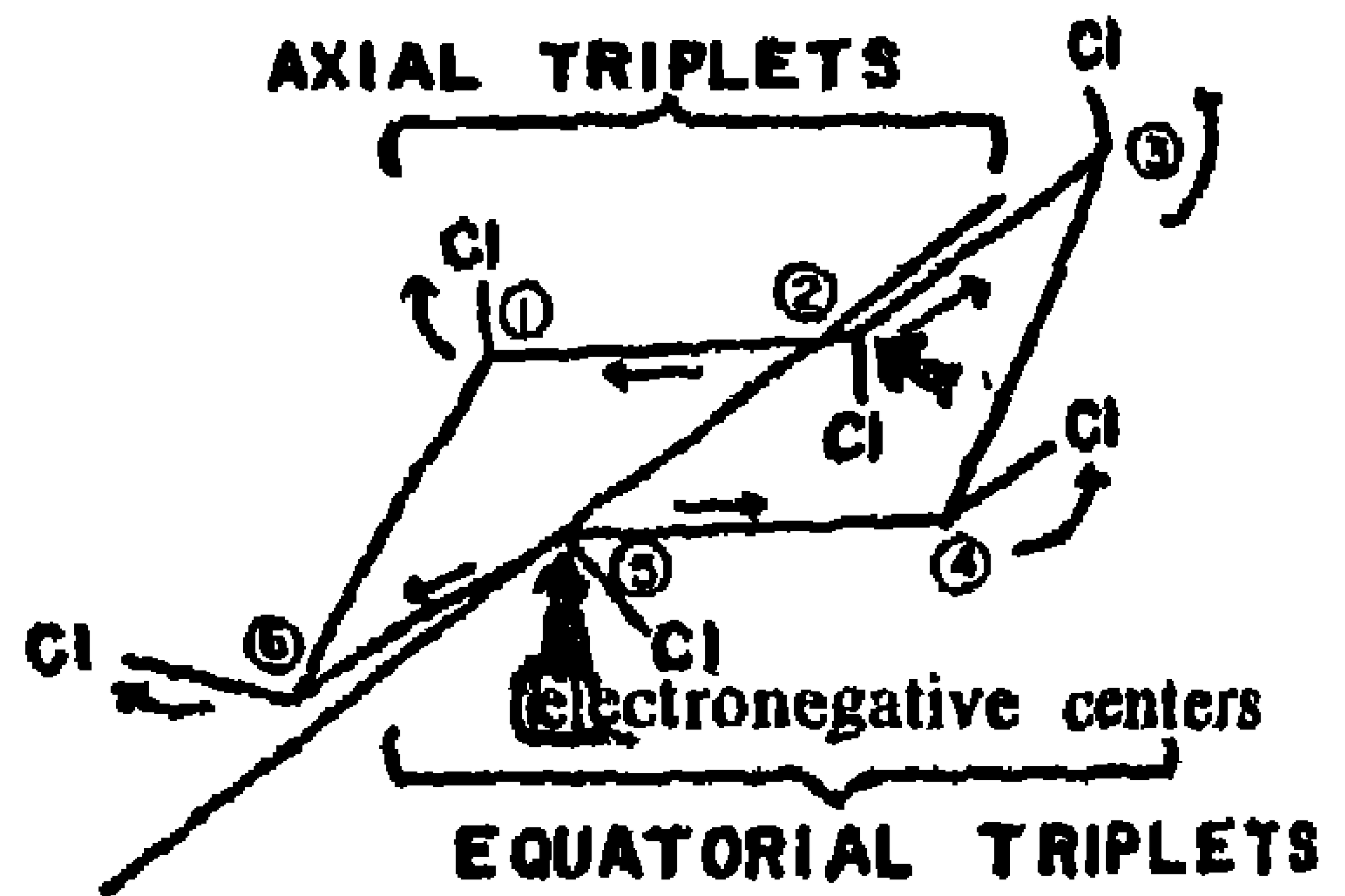
ب ــ المشابه مخالف : ترانس (Trans) ويأخذ شكل القارب (Boat form)
حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاثة الأخرى فى مستوى أخر .

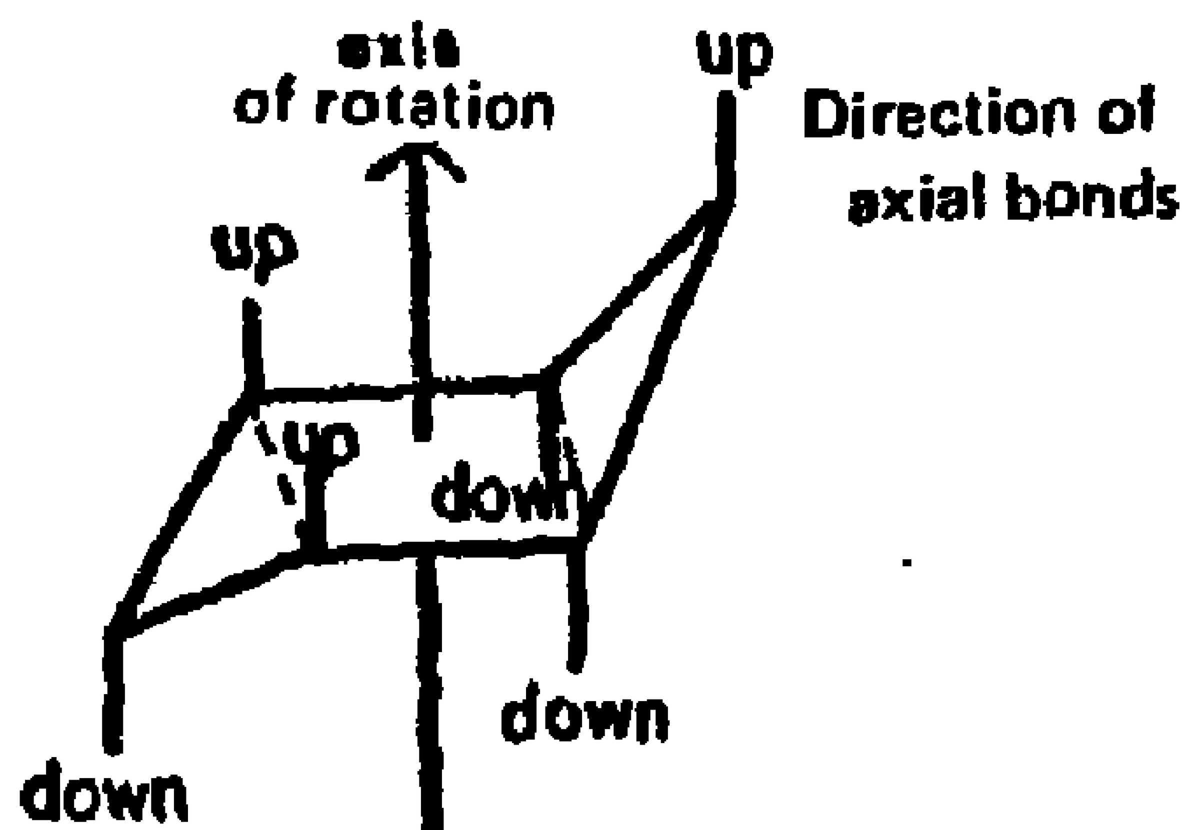
ويلاحظ أن الستة عشرة متشابها والناتجة من إرتباط كل ذرة كربون من الست ذرات بذرة هيدروجين وذرة كلور حيث تقع ذرات الكلور فى مستوى أعلى ذرات الكربون وتقع ذرات الهيدروجين فى مستوى أسفل ذرة الكربون أى أن كل إستبدال لذرة الكربون بالحلقة يظهر خلال الرابطة الإستوائية

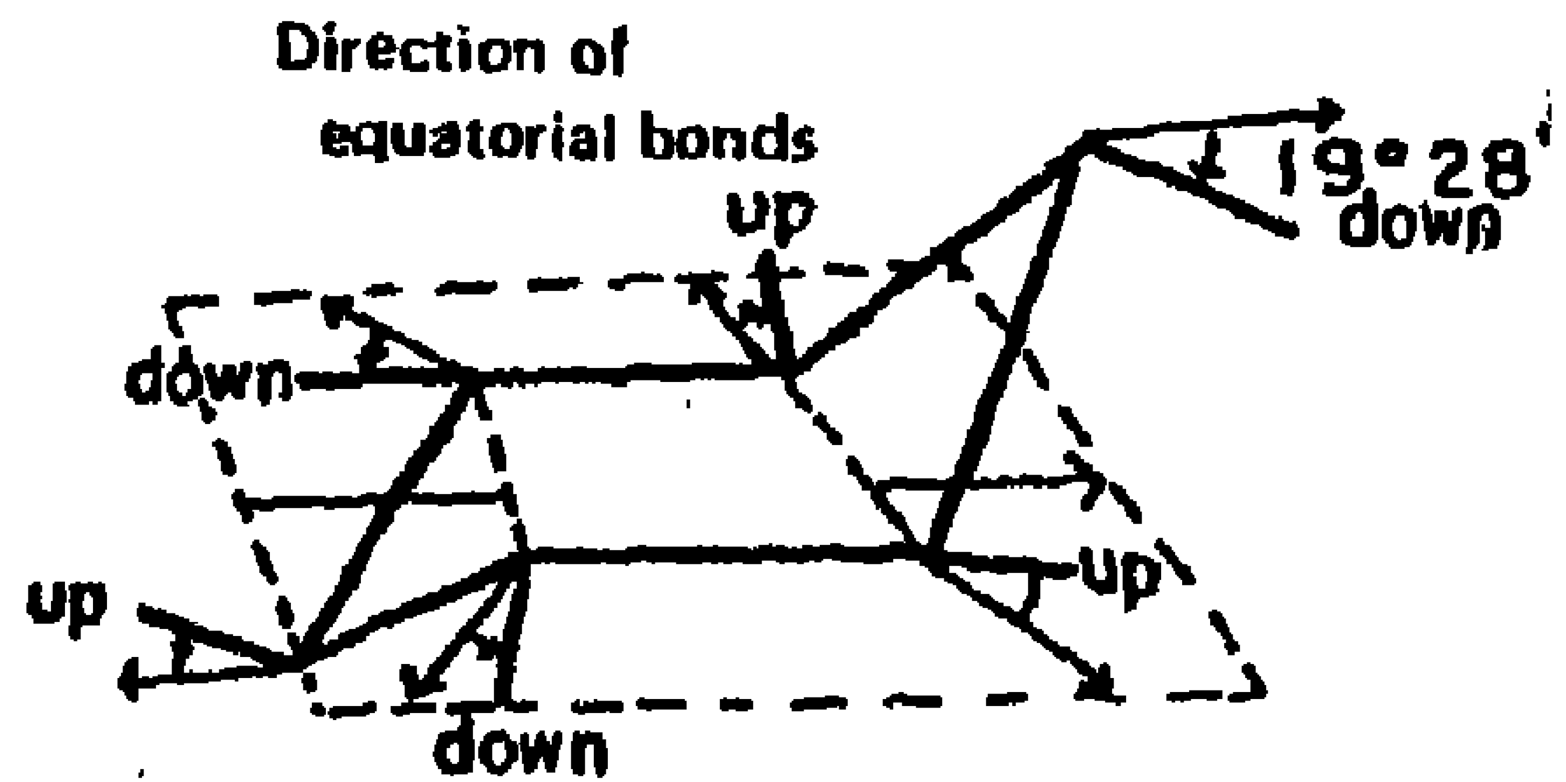
المحورية (Axial bond : a: ax) وتقع خارج المستوى السابق .







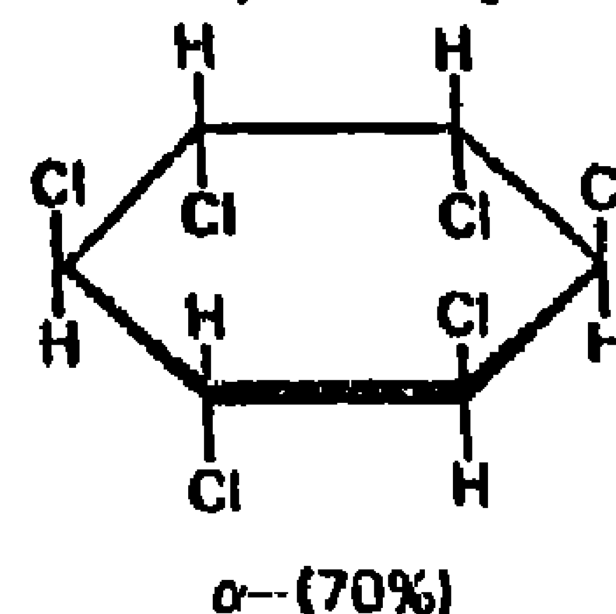




شكل رقم (١٧-١٢) :كيفية توزيع ذرات الكلور بمشابهات مركب هكسا كلورو سيكلو هكسان و مدي إنطباق المشابهات علي المسافات بين الفرج بالغشاء

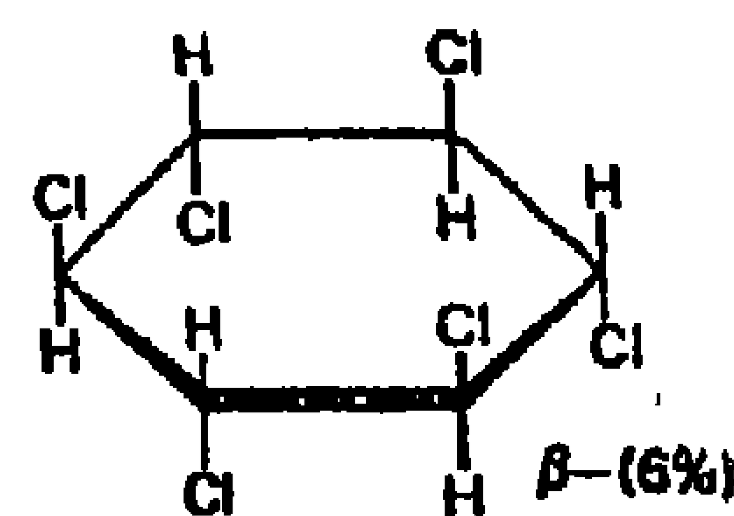
وبفصل هذه المتشابهات لاختبار درجة فاعليتها البيولوجية (درجة سميتها) وجد أن ، جدول رقم (١٧-٥) :

أ ــ المشابه ألفا(α- isomer) :حيث ذرات الكلور فى الموضع (aae eee)



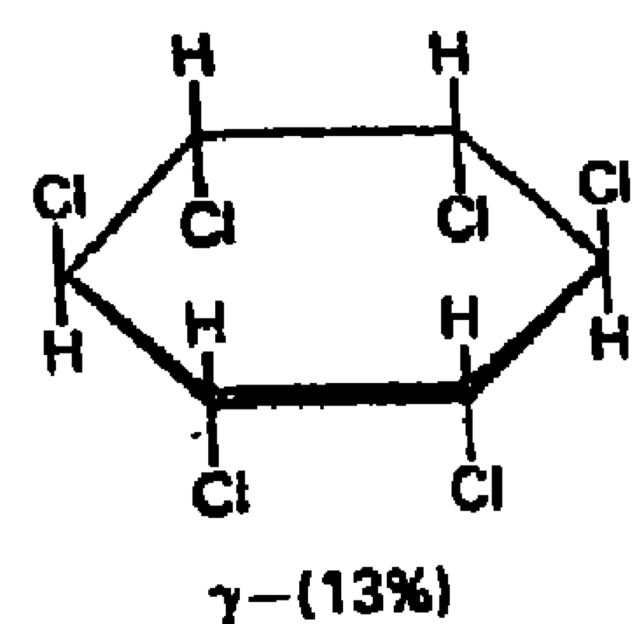
و له صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن فسميته المزمنة عالية وسميته الحادة ضعيفة و يضاد سمية المشابه جاما . و هو مشابه ضعيف من حيث إثارته للكائن المعرض فهو ضعيف الإنطباق على المستقبل الحيوى .

ب ــالمشابه بيتا(β- isomer) :حيث ذرات الكلور فى الموضع (eee eee)



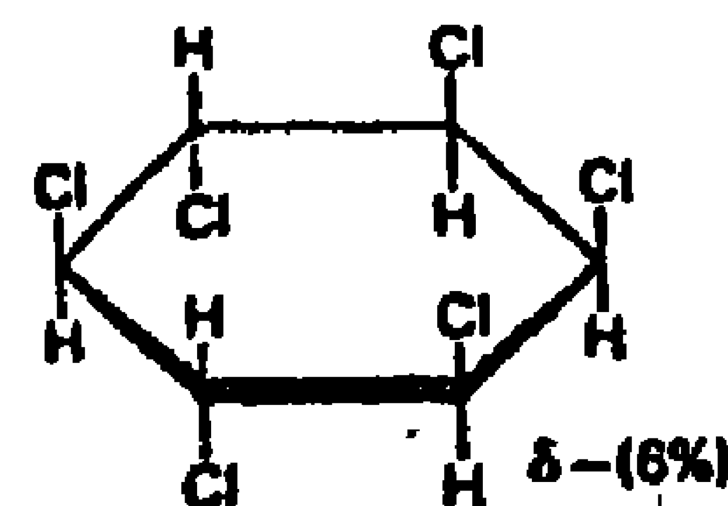
و له صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن فسميته المزمنة عالية وهو مشابه ضعيف من حيث إثارته فهو ضعيف الإنطباق على المستقبل الحيوي .

ج ــالمشابه جاما(γ- isomer): حيث ذرات الكلور فى الموضع (aaa eee)



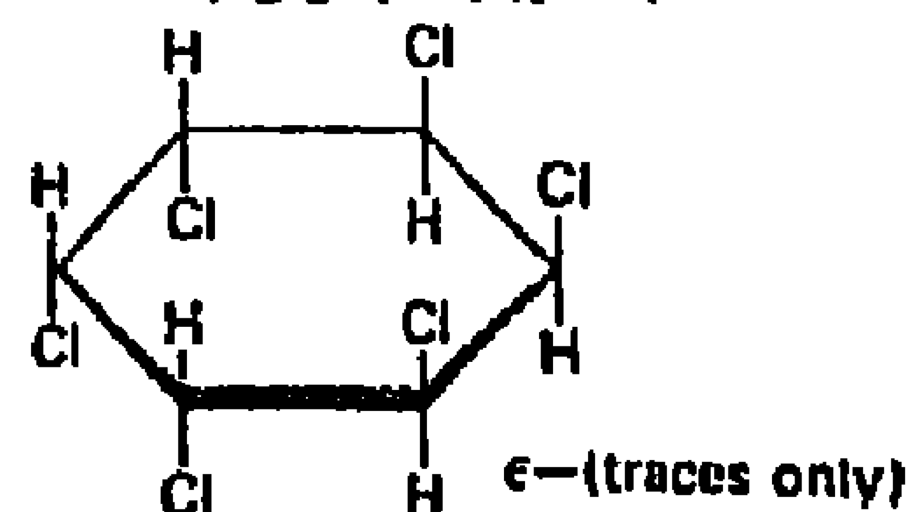
ويوجد بالخليط بنسبة ٨-١٥% و له صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن . و هو أكثر المتشابهات سمية فتبلغ سميته ١٠٠-١٠٠٠ ضعف قدر أى مشابه أخر فالمشابة قوى وشديد الإثارة و ضغطه البخارى عالى ٩,٤ ×١٠ $^{-6}$ مللم ز / ٢٠°م . و ثابت كيميائيا عدا بالمحاليل القلوية حيث تحدث له عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) و أكتشفه العالم Van der linden وسمى بأسمه ليندين : Lindane ويحتوى على٩٩ % من المشابه

ء ــ المشابه دلتا(δ- isomer):حيث ذرات الكلور فى الموضع (aee eee)



و سميته قوية لكن أقل من المشابه جاما حيث إنطباقه قوى على المستقبل ويضاد سميته المشابه جاما .

هـ- المشابه إبسيلون(ε- isomer):حيث ذرات الكلور في الموضع (acc aee) و هو غير فعال فلا ينطبق على المستقبل الحيوى



جدول رقم (١٧-٥): متشابهات مركب سادس كلوريد البنزين وبعض صفاتها الهامة

أسم المشابه	% للموت	تركيزه	% وجوده	درجة إنصهاره
ألفا سادس كلوريد البنزين : (α-BHC)	٦٢	٠,١	٦٥-٧٥	١٦٠
بيتا سادس كلوريد البنزين : (β-BHC)	٥	١,٠	٥-٦	١٦٠
جاما سادس كلوريد البنزين : (γ-BHC)	٩٨	٠,٠٠٠٥	١٠-١٥	١١٣
دلتا سادس كلوريد البنزين : (δ-BHC)	٤٦	١,٠	٦	١٣٩
إبسيلون سادس كلوريد البنزين : (ε-BHC)	٣	١,٠	٣-٥	٢٢٠
كلورو سيكلو هكسان	٣	١,٠	٤	٨٩

ولقد شرح Mullin اختلاف سمية المتشابهات و أعزاها إلي إختلاف مقدرتها على الانطباق (fitting) على (Hypothetical lattice) بغشاء المحور فالمشابه ألفا ضعيف الإثاره و المشابه بيتا ضعيف والمشابه جاما قوى وشديد الإثارة والسمية و المشابه دلتا قوى و المشابه إيبسلون غير فعال حيث أعزى التفاوت في درجة السمية الى التفاوت في الإنطباق بإحكام على الثقوب بالغشاء و التي ربما تخرب تركيب الغشاء ذو مساحة الثقوب القليلة أو بالنفاذ خلالها لصغر حجمها فتعطى التأثير القوى من حيث شدة الإثارة و التأثيرات السامة في حين المشابهات كبيرة الحجم لا يمكنها النفاذ فتصبح غير نشطة :

أ - فإما أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن كبر حجمها لا يجعلها تنفذ ولكن ربما إنطباقها يخرب الغشاء

ب ــ أو أن المشابه ينطبق بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولصغر حجمه عن هذه الثقوب فينفذ منها ويرتبط بمكان التأثير .

جـــ ــ أو أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن لكبر حجمه لا يمكنه النفاذ و بالتالى إظهار الفاعلية البيولوجية .

وبفرض أن آلية فعله تتضمن تخلل جزئياته لليبيوبروتين بخلايا الأنسجة العصبية ثم يضعف أو يفسد إنتقال الأيونات لحظة إنتقال النبض العصبى كما يؤثر على تمثيل الليبيدات فى مجموعة مشتقات الإينوسيتول متنافسة مع التركيبات القريبة الشبة منه وهى الميسوإينوسيتول (meso inosetol) فاللندين ليس مماكن له تماماً ولكن هيدروكسيل الإينوسيتول هو المماكن للندين (فالخمائر(Sacharomyces) ترتبط بالعديد من الهكساكلورو و السيكلو هكسانات الأخرى الخاصة بتمثيل اللندين) و يمكن زيادة التنشيط أكثر بإضافة الميسوإينوسيتول أي أن اللندين يلعب دور مضاد للتمثيل(Anti metabolite) للميسوإينوسيتول و يعضد ذلك :

- السلالات التى تحتاج للميسوإينوسيتول من الخمائر *Nematospora craisa gossipii* فيقف نموهما باللندين ويمكن عكس التأثير بالميسوإينوسيتول .
- السلالات التى لا تحتاج للميسوإينوسيتول من الخمائر يمكن عكس التثبيط بها بالإينوسيتول .

كما ظهر الإينوسيتول بالحالات المتأخرة من التسمم وقبل الموت . كذلك يؤدى لتراكم كميات كبيرة من الكوليسترول بالأنسجة المسممة ، لذا يفترض أنه يؤثر على معقد ليبوبروتينى سيترين (Lipoprotein sterine) وتركيبات خلوية أخرى .

و اللندين : جامكسان (Gamexane) سمم عصبي (Neuro toxicant) يتوزع في ثلاثة ساعات خلال أعضاء الجسم ، فيدخل الجسم عن طريق الفم والجلد والفتحات التنفسية و الأخيرة أخطرها حيث يتم التسمم بجرعة فى حدود ٢٥ ــ ٦٠ مللج / م٣ .

حيث تظهر تأثيراته خلال الساعات الأولى من التسمم على الجهاز العصبى المركزى للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار .

والمركب سميته منخفضة للثدييات ١٠٠٠ مللج / كـــج ولكـــن أوقـــف إستخدامه لإحداثه سرطانات على المدى الطويل بالكبد والمخ ولو أنــــه مـــا زال يستخدم فى بعض الدول النامية أو اقتصر استخدامه فى مكافحة الجــواد والنمل الأبيض والقراد لذا يصنف ضمن المرتبة الثانية للسمية (Class : I) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران وبطريق الفم كما سبق ١٠٠٠ مللـــج / كج بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقـــة عمـل محيطـــه (MACwz) هو ٠,٩ مللج / م٣ .

أما أقصى متوسط تركيز مسموح بتواجده (MACad) هو ٠,٠٣ في حين أن أعلي تركيز خاطف(Highest momentary : hm) مسموح بتواجده (MAC hm) في حين أن أقصي تركيز مسموح بتواجده في المياه هو ٠,٠٥ أما من حيـــث مستوي التعرض الأمن المبدئي لمتبقيات مركب سادس كلوريد البـــنزين هـــو (highest momentary Tentative Safe Exposure Level TSEL hm) ٠,٠١٣و مســتوى التركيز الذى لا يحدث عنده أى تأثيرات (NEL) هو : ١,٥ مللـــج / كـــج . أما حد التناول اليومى المقبول (ADI) فهو ٠,٠١٢٥ مللج / كج / يـــوم . و مستوى الأمان المسموح بتواجده فى اللحوم ٠,٢ و باللبن ٠,٠١ و بـالبيض ٠,١ و بالحبوب و الخضر الورقية والثمار التفاحية ٠,٥ والثمـــار ذات القشرة ٠,٢ وبالثمار الحجرية والبذور ١,٠ مللج / كج .

و كما سبق فهو سم يلعب دوره المحتمل من خلال نشاطه العصبى (Neuroactive) و لكن بطريقة لا تماثل مثيلتها بالددت و يعضد ذلك :

أ- نمو الأعراض المتضمنة للرجفات (Tremors) وعدم إنتظام الخطوة (Ataxia) والتمدد (Prolongation) و إجهاد (Prostration)

ب-يحدث التنفس بقوة كما فى مركب الددت ومماثل له مع أمتداد وقت التسمم نوعاً ما عن مركب الددت .

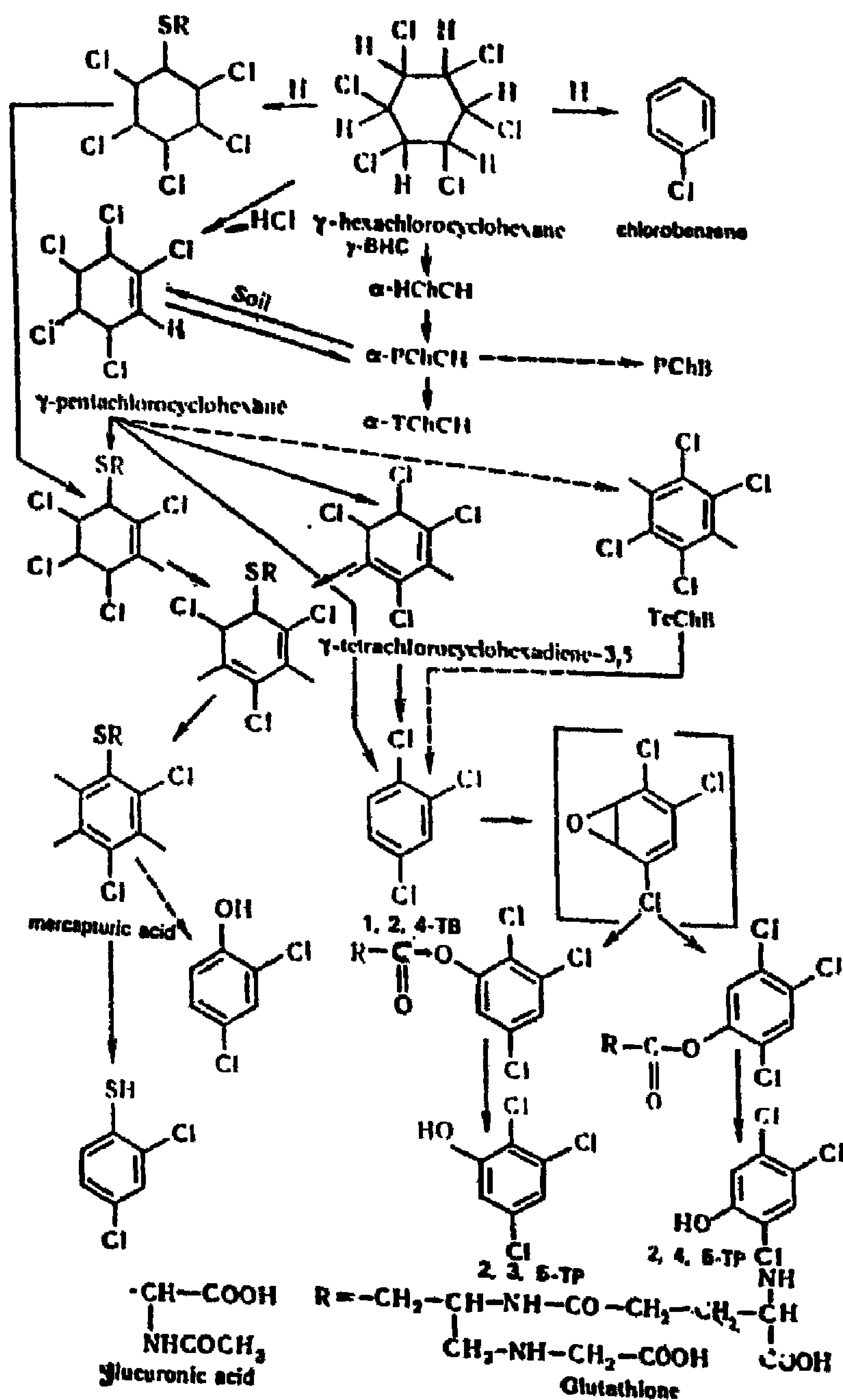
ج-زيادة مستوى الأستيل كولين بالأعصاب المخية كما بالددت .

د- نشاط كهربى زائد بالمحاور المسممة كما بالددت إلا أن مركب الددت يعطى زيادة فى (spike) المتعدد من ٢٥٠ ـــ ٧٠٠ ميكروفولت بينما اللندين يعطى ٥٠ ـــ ١٠٠ ميكروفولت

هـ-له معامل إرتباط حرارى سالب ولكن قيمته العددية أقل من الددت.
فبإرتفاع الحرارة إلى ١٧ ° م مع مركب الددت يزيد سميته إلى ١٩ ضعف فى حين مع اللندين يزداد إلى ٢-٣ مرة .

و للمركب و مشابهاته صفات تراكمية عالية تؤدى لتسمم مزمن عالى خاصة المشابة ألفا و بيتا . حيث يخزن ٧٥ % من الجرعة بالأنسجة الدهنية فى صورة ثيو كلور فينول و فينول و مقترناته مع الجليكورونيك و السلفونيك كذلك بأنسجة العضلات والجلد و الأكثر خطورة من مروره خلال لبن الأمهات الثديية لصغارهن أثناء الرضاعة وتعرضهم للتسمم دون حدوث تغير أو تمثيل له هو تحلله وإنتقاله للجنين عبر المشيمة (Placenta) ، أما تأثيره على الحشرات فيتحرك مع تيار الليمف حتى يصل للجهاز العصبى ويتركز بتركيز عالى بالمناطق الطرفية (المحيطة) فى العقد العصبية (ganglia) للأجزاء الصدرية والبطنية (Cephalic & Abdominal) فتبدأ الأعراض بإثارة ثم فقد التوافق الحركى (Coordination & movement) ثم الشلل للمواقع مع زيادة حادة فى كثافة التنفس حيث له تأثير مدخن (Fumigant effect) لإرتفاع ضغطه البخارى ، لذا تزداد السمية التنفسية بإرتفاع الحرارة فى نفس الوقت تنخفض السمية بالملامسة بارتفاعها كما يؤدى لاضطراب فى تخليق الاستيل كولين .
وبالنسبة للأعراض الهستولوجية فتظهر تغيرات نسيجية بخلايا الهيموليمف كزياد عددها وتفاوت أنواعها وهدم لبروتوبلازم وأنوية الخلايا .

يمثل المركب بسرعة معقولة (not with standing) للثبات العالى بالأوساط البيولوجية لمواد غير سامة ذائبة فى الماء . و أول خطوة فى التمثيل ، شكل رقم (١٧-١٣) و هى تكوين بنتاكلورو سيكلوهكسين بالأضافة لوجود الكائنات الحية و التى تساهم فى تحويل المشابه جاما γ إلى المشابه ألفا α بنتا كلورو سيكلوهكسين و ألفا تتراكلورو سيكلو هكسادايين و بنتا و تتراكلوروبنزين .



شكل رقم (١٧-١٣):تمثيل المشابه جاما-هكسا كلورو سيكلوهكسان

ويمثل بنتا كلورسيكلوهكسين في عدة مسارات ولكن في كل الحالات فإن الفينولات و الثيوفينولات تتكون كناتج رئيسي يسهل إخراجه بالكائنات الحية حيث وجد بالحشرات علي سبيل المثال إنزيمات خاصة بعملية الديكلوره يساهم معها الجلوتاثيون لإعطاء نواتج داى كلورو فينول و داى كلورو ثيو فينول . وبالنسبة للمثلات الناتجة والذائبة بالماء مثل ١ , ٢ , ٤ , ٥ - تترا كلورو بنزين و ١ , ٢ , ٤ - تراى كلورو بنزين و ٤ - كلورو بنزين . أما بالنسبة للحيوانات فينهار بها إلى بنتاكلورو سيكلوهكسين وتترا كلورو سيكلو هكساداايين .

والأتجاه الثانى فى التمثيل مقابل تترا كلورو سيكلو هكساداايين و١ , ٢ , ٤- تراى كلورو بنزين فإنها تحتاج لإمداد بالطاقة للأكسدة المباشرة للحلقة و التي تعود لتكوين الكلورفينول الذائب بالماء والمخرج بالبول .

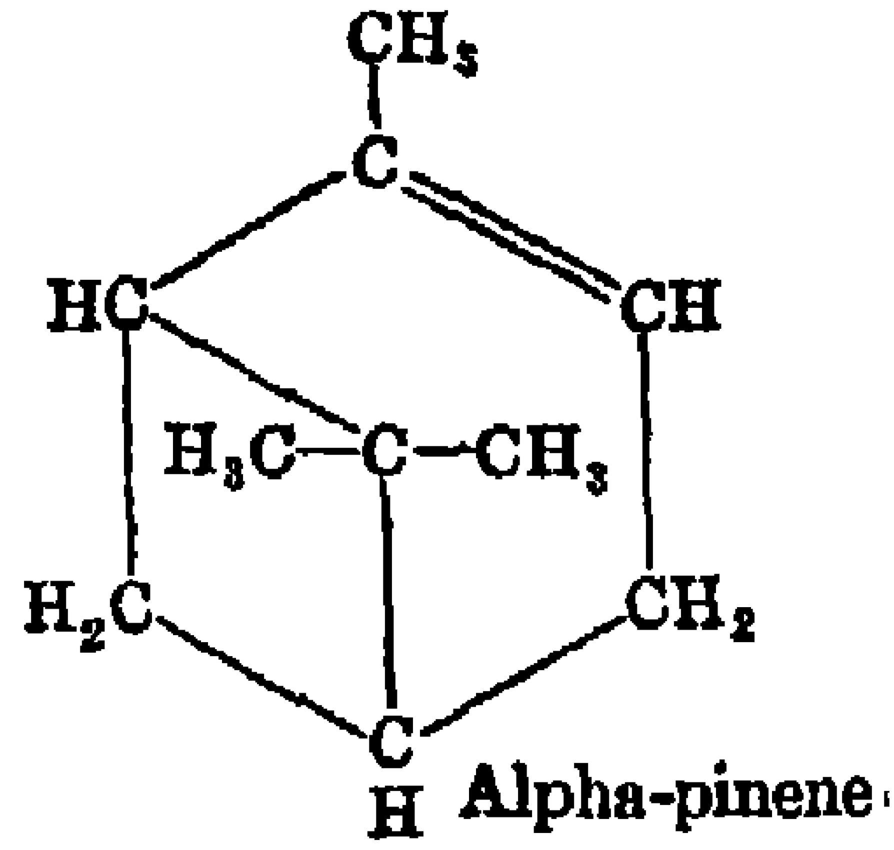
أما بالنسبة للتمثيل فى النبات فيمثل الى بنتا -كلورو سيكلوهكسين و ١ , ٢ , ٤- تراى كلوروبنزين وقد يستخدم النبات هذه الممثلات فى عملياته الحيوية حيث لم يستدل على إفرازه لهم .

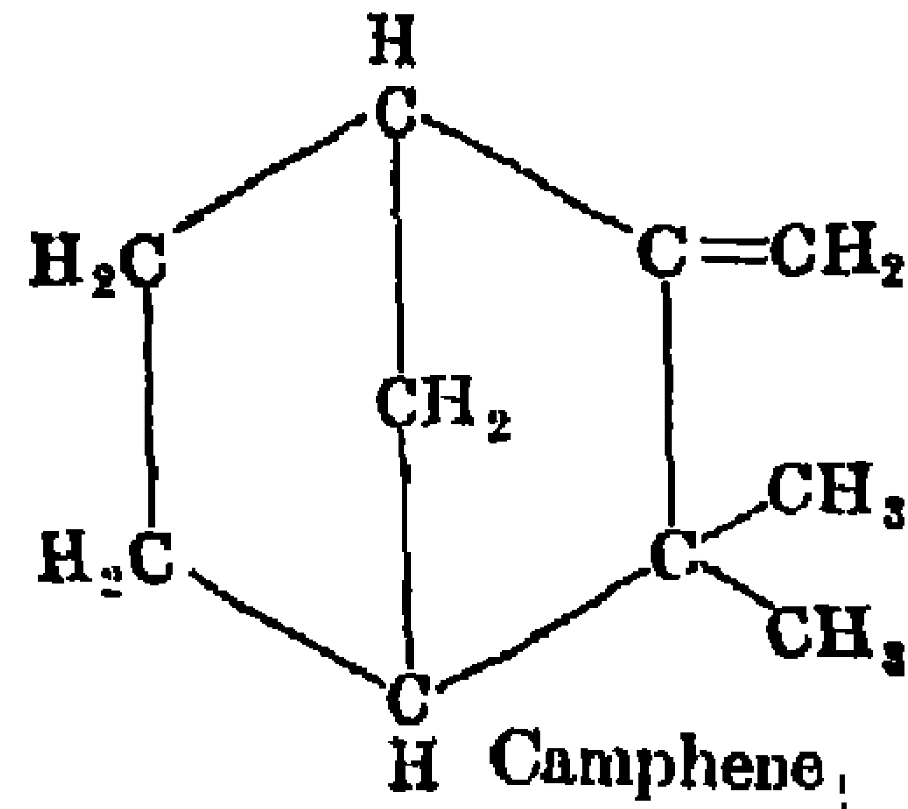
٤-عائلة التربينات عديدة الكلور (Poly chloro Terpenes) :

مجموعة من المركبات الهيدروكربونية العضوية المحتوية على الكلور وهى سموم عصبية لامسة ومعدية تؤثر على الجهاز العصبى خاصة للاكاروسات والحشرات كما أن لها تأثيرعالى عن طريق الاستنشاق حيث يظهر تأثير أبخرتها بالهواء عند تركيز ٤ مللج / م^{٣} .

وسميتها متوسطة للإنسان وذوات الدم الحار ولها معدل تراكم بسيط بالأنسجة الدهنية .

وهى مركبات ثابتة تحت الظروف الخارجية فلها أثر متبقى طويل فتبلغ فترة بقائها بالتربة عشرة سنوات وتتحرك خلال حبيباتها مهاجرة للمسطحات المائية وتتخلل جذور النباتات وتتراكم فيها .





التوكسافين (Toxaphene)

وهو مركب من التربينات المكلورة ذات التركيبة العامة ($C_{10}H_{10}Cl_8$)
و يخلق المركب بكلورة الكامفين والمركب لا يذوب في الماء تقريبا(٣ جزء في المليون) وينهار بالحرارة فينفرد منه كلوريد الهيدروجين وهو ما يحدث أيضا تحت تأثير الوسط القلوى (خاصة ما إذا كان بالوسط أملاح حديد) كذلك في وجود الأشعة الفوق بنسفجية والوسط المتعادل .

ويصنف التوكسافين ضمن مرتبة السمية الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة والثدييات والحيوانات ذوات الدم الحار كذلك شديد السمية على الطيور والأسماك والنحل و الأعداء الحيوية .

و للمركب أثر تراكمي حيث يحزن بالأنسجة الدهنية بالجسم كما يفرز بلبن الأمهات الثديية لصغارهن الرضع .

و أقصى تركيز مسموح به في هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو: ٠,٥ مللج / م^{٣} . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف من الفئران عن طريق الفم) (LD_{50}) : ٥٠ مللج / كج حيث تبلغ سميته ٤ أمثال مركب الددت . والحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو : ٠,٠٠٠٥ مللج / كج / يوم .

الباب الثامن عشر

السموم الطبيعية وآلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها

السموم الطبيعية
آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

Natural Poisons, Mode of action & Nervous System Response

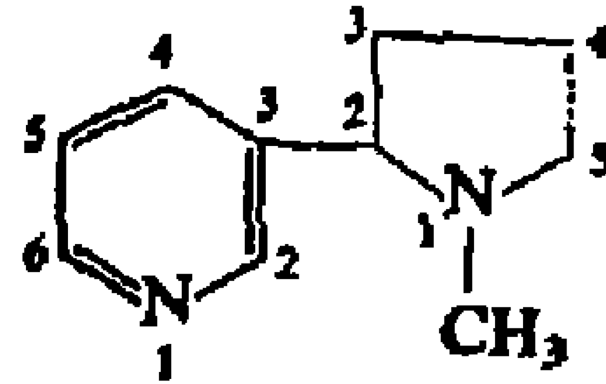
تمتاز جزئيات السموم الطبيعية ساء أكانت نباتية أو حيوانية ببساطة تركيبها الكيميائى و الذي لا يتعدى الكربون والهيدروجين و الأكسيجين والنتروجين ومن هنا فليس لها أثر متبقى طويل يؤثر على حيوية الكائنات المتعرضة لها سواء أكانت نباتية أو حيوانية و صفاتهما الطبيعية والكيميائية و ذلك نتيجة سرعة تدهورها و إنهيارها (Deterioration) لسرعة تأثرها بالعوامل الجوية خاصة انهيارها السريع بالحرارة (Thermal degradation) أو الضوء (Photo chemical degradation) . فتتحول لممثلات (Metabolites) أقل أو عديمة السمية .

١-السموم الطبيعية النباتية (Natural Botanical Poisons) :

والسموم الطبيعية النباتية (Natural Botanical poisons) أغلبها سموم عصبية سريعة بالملامسة (Neuro contact poisons) كما أن لها تأثير مدخن (Fumigant effect) عن طريق أبخرتها فلمعظم جزيئاتها مقدرة عالية على التطاير (Volatility) والبخر (Evaporation) خاصة مع أرتفاع درجة الحرارة .

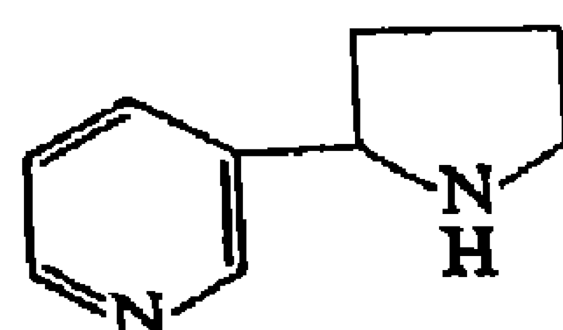
١-١-النيكوتين (Nicotine) :

النيكوتين ألكالويد يعزل من ورق نبات الدخان بالتقطير البخاري أو الاستخلاص بالمذيبات و تبلغ نسبتة ١٤ % وفى صورة كبريتات نيكوتين .

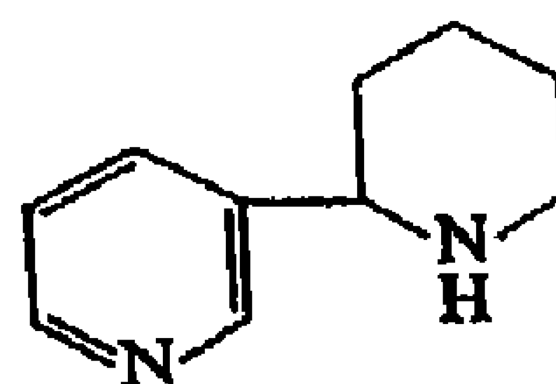


l-3(1-methyl-2-pyrrolidyl)pyridine

كما يحتوي مستخلص نبات الدخان أيضا علي ألكـــالويدات قريبـــة مـــن حيث التركيب البنائي و الكيميائي و أهمها النورنيكوتيـــــن (Nor nicotinc) و الأناباسين (Anabasinc) ·



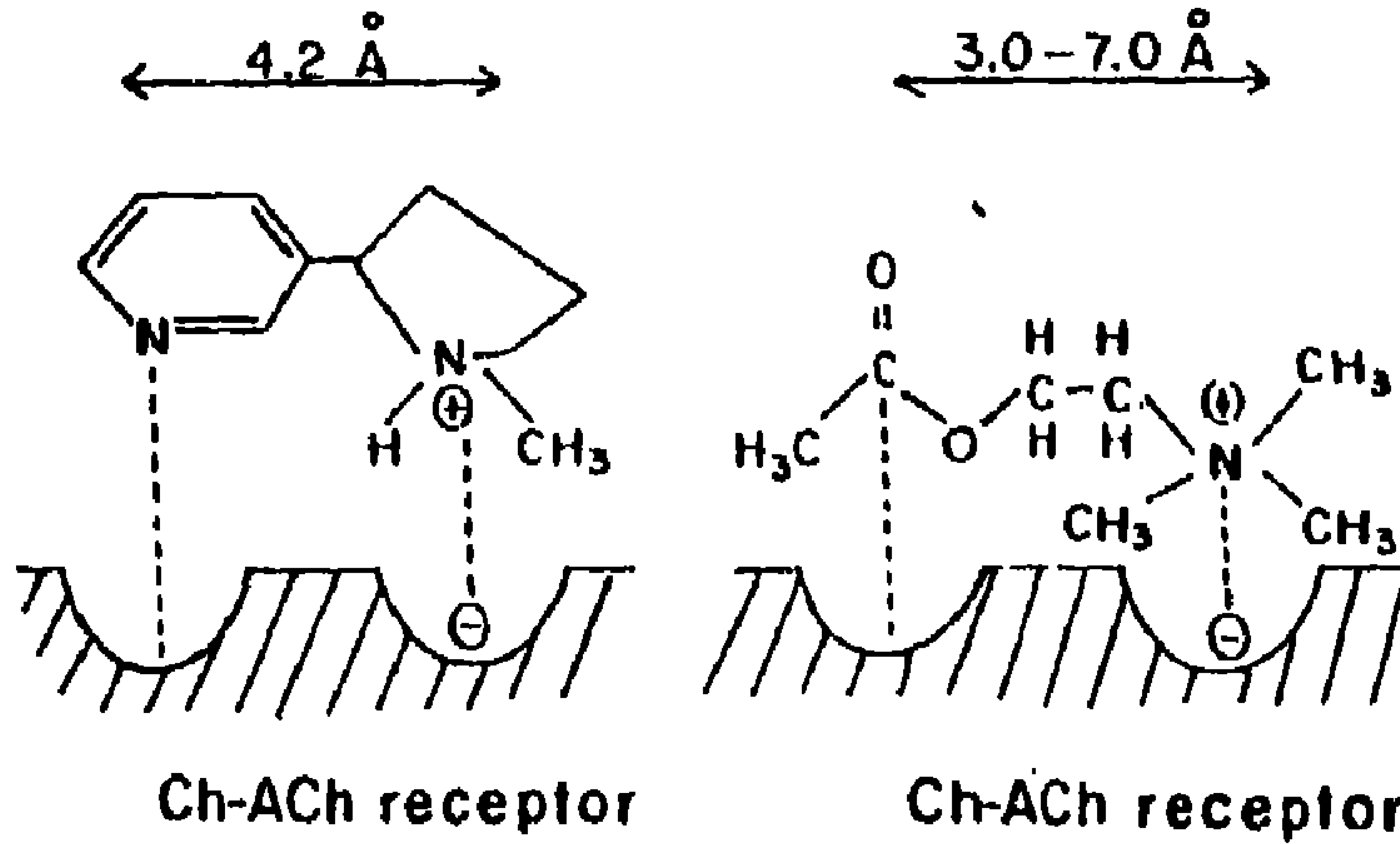
Nornicotine



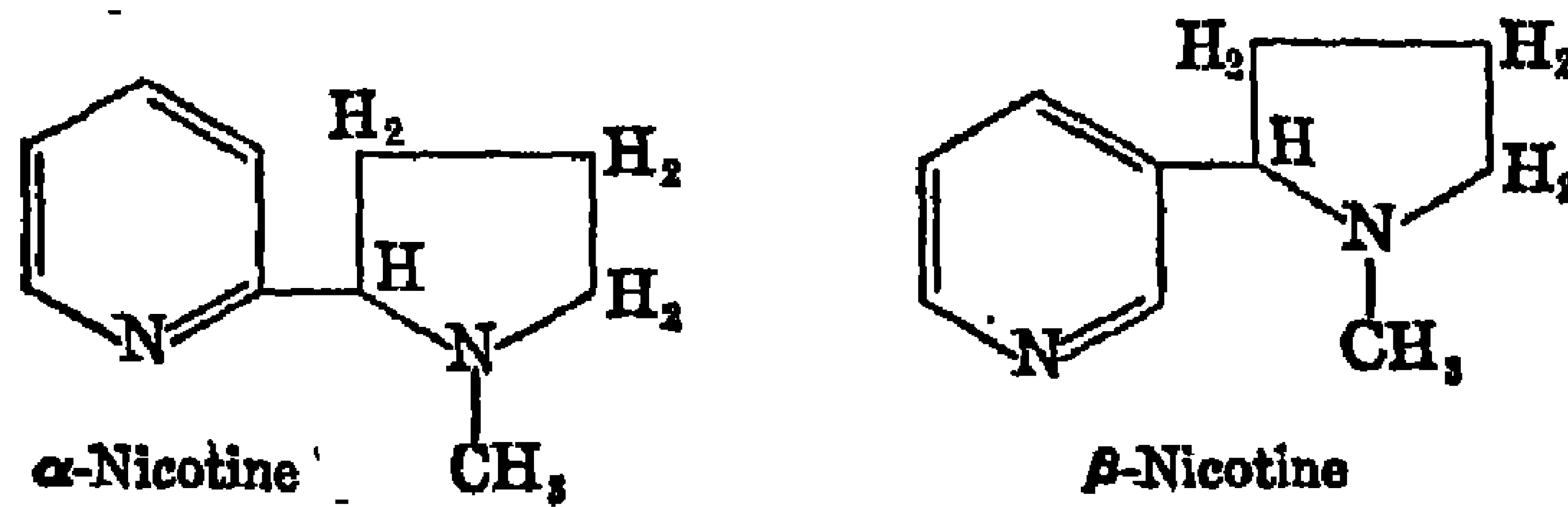
Anabasine

ويوجد النيكوتين فى الطبيعة فى صورة مشابة ضوئـــــى يســـارى (L- isomer) فللمركب نشاط ضوئى (Optical activity) حيث يوجد شكلين تركيبيـــن فراغين مختلفين إحداهما صورة فى المرآة للآخر (Enantiomorphos) كنتيجـــة للاختلاف النسبى فى الترتيب الفراغى للمجاميع المستبدلة ، فذرة الكربـــون رقم (٢) فى حلقة البيروليدين غير متماثلـــة (Asymmetrical carbon atom) يتصل بها أربعة مجاميع مختلفة .

و تبلغ الفاعلية البيولوجيـــة : الســـمية (Biological activity : Toxicity) للمشابه الضوئي اليساري عشرة أمثال المشابه اليمينى (D-isomer) وهو مـــا يتوقف بدورة كنتيجة مباشرة على الشكل العام للتركيب الفراغى لجزيئـــى المركب و التي تتيح بدورها المقدرة على الانطباق التام على سطح المســتقبل الحيوى وهو ما يعزى للموائمة العالية : الميل (Affinity) لشـــكل الجزيئـــى الفراغى وسطح المستقبل الحيوى [منـــاطق الإتصـــال الشـــبكية الكولونيـــة المحتوية على الوسيط الكيميائى الناقل : الأسيتيل كولين (Acetyl choline) فـــى أماكن التقاء الشـــبك العصبيـــة (Synaptic junctions)] فينبهــه (Stimulates) المستقبلات النيكوتنية (Nicotinic receptors) فى العقد العصبيـــة اللاإراديـــة (Autonomic ganglia) بالألتقاءات العصبية العضلية (Neuro muscular junction) وبعض المسارات الأخرى بالجهاز العصبى المركزى .



كذلك تختلف درجة سمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا (β- position) عن الجزيئات المرتبطة بالموضع ألفا (α –position) :

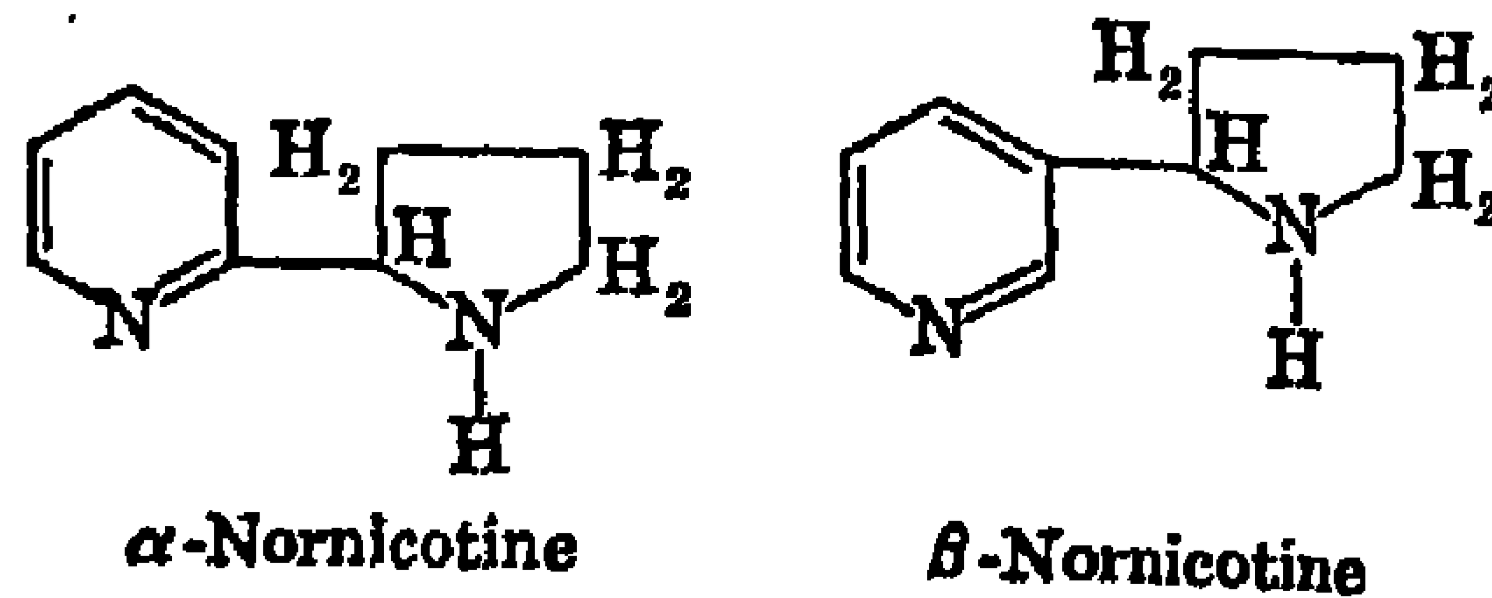


α-Nicotine β-Nicotine

ويلاحظ احتواء مستخلص النيكوتين الطبيعي أيضا على الكالويدات أخرى سامة ذات تركيب كيميائى قريب من التركيب الكيميائى لجزيئى النيكوتين وهى :

أ–النور نيكوتين (Nor nicotine) :

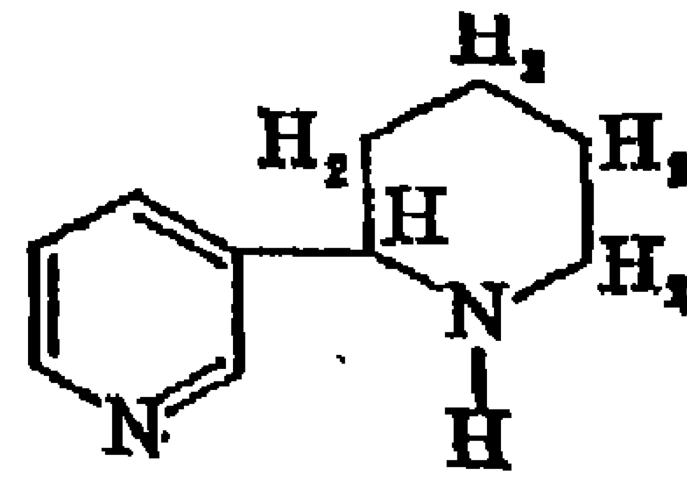
وهي مركبات مطابقة لمثيلتها ألفا و بيتا -نيكوتين عدا مجموعة الميثيل المعلقة بذرة نيتروجين حلقة البيروليدين الخماسية (Pyrolidine ring) :



α-Nornicotine β-Nornicotine

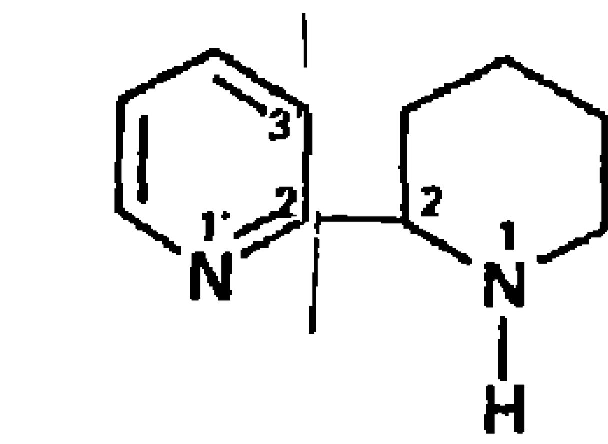
ب-الآناباسين (Anabasine) :

و يوجد جزيئى الآناباسين أيضا أرتباط بين الحلقتين فى الموضع ألفا أناباسين و أرتباط فى الموضع بتيا آناباسين حيث تبلغ سمية المشابه بتيا- آناباسين عشرة أمثال سمية المشابه ألفا- آناباسين رغم تساوى المسافة بينهما فى كل منهما وهى ٤،٢ أنجستروم أى أن الأرتباط فى الوضع بتيا فى الاناباسين يعطى مركب نشط بيولوجيا و له فاعلية بيولوجية



Anabasine (Neonicotine)

المشابه بيتا : نشط بيولوجيا

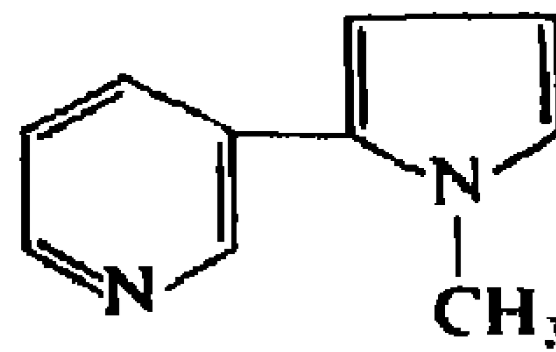


α-Anabasine

المشابه ألفا : غير نشط بيولوجيا

ج-نيكوتيرين (Nicotyrine) :

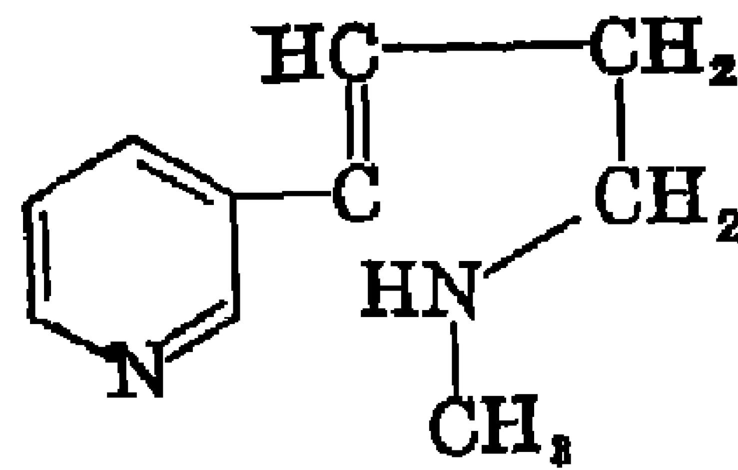
وله تقريبا سمية الميتانيكوتين ، حيث تتراوح سميته ٧ ـــ ١٠ مرة من سمية النيكوتين



Nicotyrine

د-ميتا نيكوتين (Meta nicotine) :

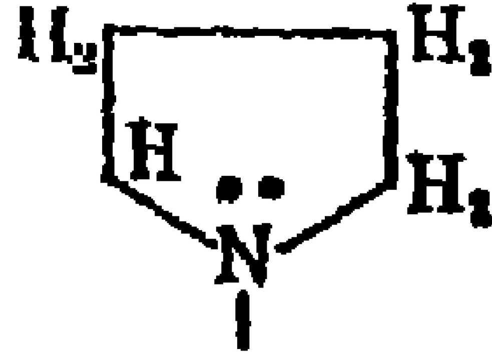
حيث تكون حلقة البيروليدين (Pyrolidine) مكسورة وسميته أقل من النيكوتين



Metanicotine

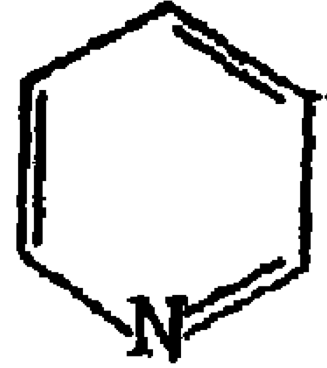
ويلاحظ أحتواء جزئيات النيكوتين على مركزين قادرين على إظهار السمية (الفاعلية البيولوجية) هما :

أ-حلقة البيروليدين (Pyrolidine ring) :



وهى حلقة خماسية و ليست آروماتية ولكنها ذات طبيعة قاعدية عالية حيث لوغاريتم ثابت التفكك لها (Dissociation Constant : pka) يتراوح بين ٧ ــ ٩ لوجود ظاهرة الرنين (Resonance phenomena) حيث ترجع قاعديتها لوجود زوج من الإليكترونات الغير مشتركة على ذرة النيتروجين (Un chaired pair electrons)

ب-حلقة البيريدين (Pyridine ring) :



وهى حلقة سداسية وذات طبيعة آروماتية و قاعديتها ضعيفة فيبلغ لوغاريتم ثابت التفكك لها (pka) ٣,١ وترتبط بحلقة البيروليدين في الموضع بيتا .

و مماكنات النيكوتين ذات قيم لوغاريتم ثابت تفكك (pk_1) ٧,٩ : و (pk_2) ٣,١عند أس تركيز أيون هيدروجين (pH) : ٧ وعليه يكون :

٩٠% من جزئيات النيكوتين فى هذه البيئة المائية المتعادلة (pH) : ٧ يكون فى الصورة النشطة البروتونية المتأينة (Protonated n.)

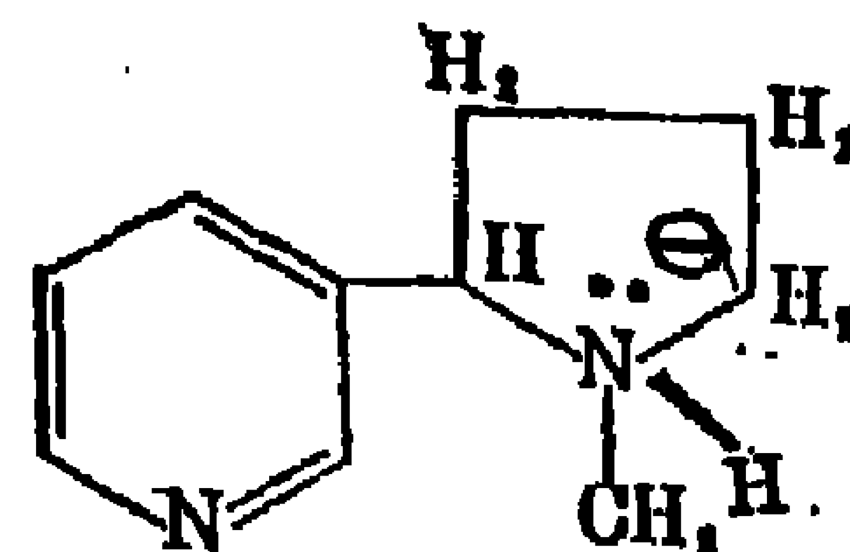
١٠ % من جزئيات النيكوتين فى هذه البيئة المائية المتعادلة (pH) : ٧ يكون فى الصورة النشطة القاعدية الحرة

أى أن :

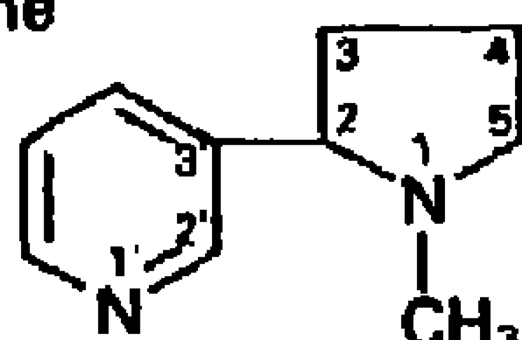
الصورة الغير متاينة(غير نشطة)Unprotonated
الصورة المتاينة (النشطة) protonated

[BH] / [H +] [B +] = [H⁺] / K a = [BH] / [B⁻] =

= ١٠⁻⁷ / ١٠⁻⁸ = ١٠/١



الصورة المتأينة البروتونية النشطة ٩٠ % حيث ينجذب نيتروجين البيروليدين للموقع الأنيوني بقوى المركب



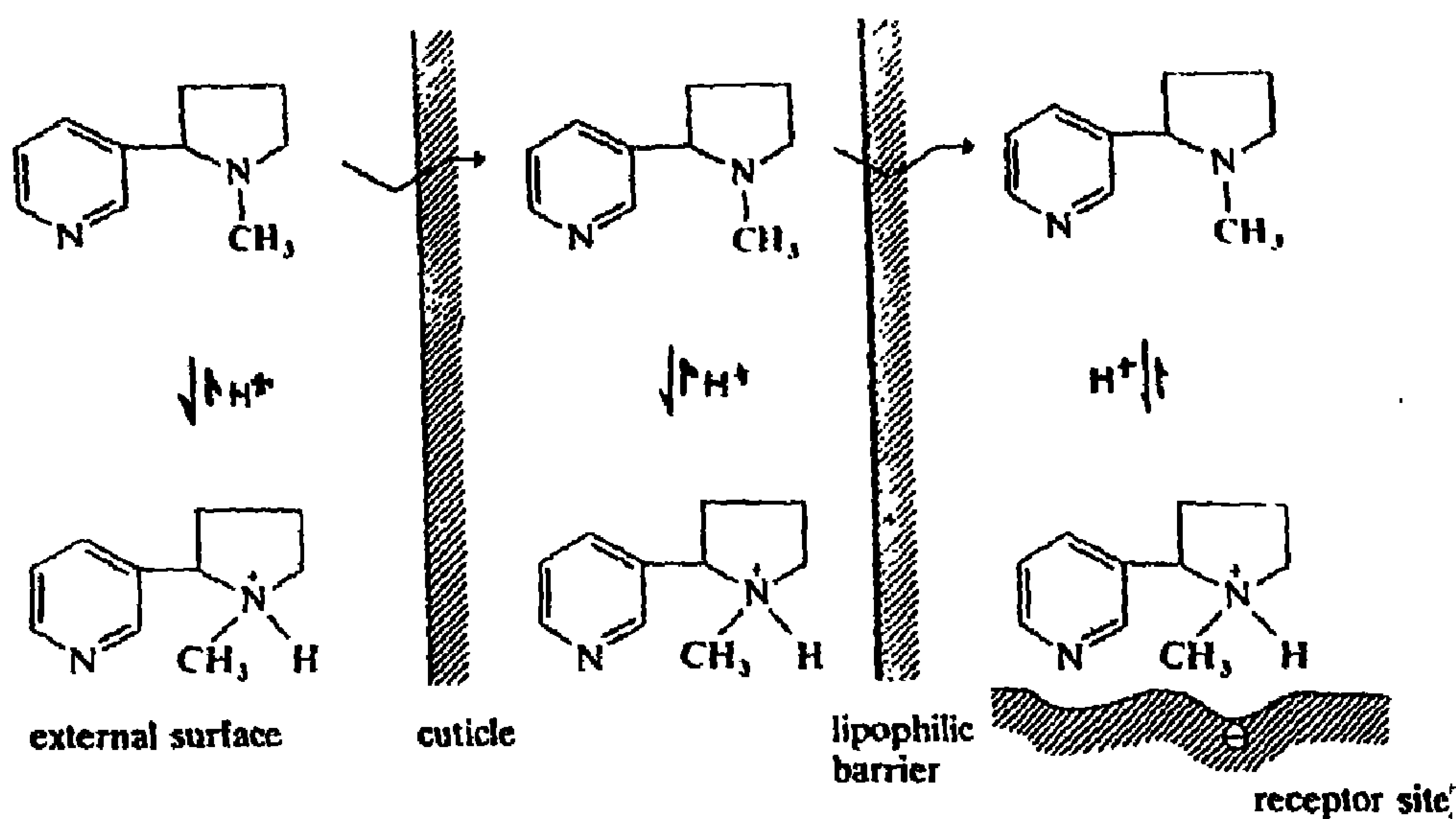
الصورة الغير متاينة (١٠ %)

والصورة القاعدية الحرة (Free base molccules) تختزن الاغشية المحيطة بالشبك وعقب اختراقها تتحول للصورة البروتونية النشطة والتى تتفاعل مع مكان المستقبل بالعصب .

فتأين ذرة النيتروجين (PH : ٦,٥) يقلل قدرتها على الذوبان بدهون الأغشية لكنها تخترق الغشاء بسهولة وتخرج منه بسهولة مرة أخرى لعدم إرتباطها ، شكل رقم (١٨-١) .

فكما سبق ترتبط الفاعلية البيولوجية (النشاط الحيوى) بتركيز جزيئى النيكوتين الغير متأين حيث ثابت تغلغله ينخفض بزيادة أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) ولذا فعند رقم هيدروجين (pH) قدره = ٥ تبلغ السمية من ٥ ــ ٧ ضعف مثيلتها عند أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدره ٢.

كذلك توجد علاقة بين تركيب الجزيئى الكيميائى و البنائى ودرجة السمية من حيث موضع إرتباط حلقة البيريدين مع حلقة البيروليدين الخماسية : فسمية الجزئيات المرتبطة بالموضع بيتا (β) عشرة أمثال سمية الجزئيات المرتبطة معا فى الموضع ألفا (α) رغم تساوى المسافة بينهما بكلا الإرتباطين وهى ٤,٢ أنجستروم .



شكل رقم (١٨-١) : تأثير درجة تأين ذرة النيتروجين علي مقدرتها علي الذوبان في ليبيدات الأغشية و الفاعلية البيولوجية

آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين على الفقريات والحشرات :

ظلت آلية فعل النيكوتين فترة طويلة محيرة للتوكسيكولوجست لأن فعله يماثل العديد من تأثيرات الأسيتيل كولين حتى أن هذه التأثيرات (والخاصة بحقن الأسيتيل كولين) والمماثلة لمثيلتها بالنيكوتين سميت بالتأثيرات النيكوتينية (Nicotinic effects) حيث تتداخل جزيئاته في الإلتقاءات العصبية العضلية بنهايات الأعصاب : الشبك العصبية (Synapses) فتعوق مستقبلات الأسيتيل كولين فيظل السيال العصبي بصفة مستمرة حتى تجهد العضلات . ففعل النيكوتين فى هذه الأماكن مشابه mimices normal (transmitters) ، جدول رقم (١٨-١) مما يؤدى إلى :

أ-زيادة اللعاب (Salivation) .

ب-القيىء (Vomiting) نتيجة تنبهه العقد العصبية (ganglionic stimulation)

ج-ضعف العضلات .

د-تليف (Fibrilation) لتنبهه الإلتقاءات العصبية العضلة

ه-إنقباضات كولونيه (Cholinic convulsions)

و-توقف التنفس (Cessation of Respiration) لتأثيرها على الجهاز العصبي المركزي (CNS) .

جدول رقم (١٨-١) : النيكوتينات السامة الموقفه لمستقبل الأسيتيل كولين فى رووس الذباب :

المركب	% لسد ١٠^-٨ مـول الإرتباط المسكرينى بتركيز ١٠^-٤ مـن المركب	LD_{50} (µg / fly)
نيكوتين	١٠٢	٥
أناباسين	٩٨	٤
٣-بيريدنيل ميثيل داى ميثيل أمين	٩٢	١٦
٣-بيريدنيل ميثيل داى إيثيل أمين	٩٧	١١
ن ون- داى إيثيل نيكوتينا أميد	٠	أكثر من ١٠٠
ن- (٣ بيريدنيل ميثيل) مورفين	٠	أكثر من ١٠٠

و إذا ما أخذنا فى الإعتبـار نظريـة النقـاط الثـلاث وأن الفاعليـة البيولوجية (السمية) لجريئى المركب السام يعتمد على الوضـع الفراغـى المميز للمجـاميع x ، y ، z بـالجزيئى مقـابل x ، y ، z بسـطح المستقبل الحيوي :

أ ــ فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليسارى (L) و اليمينى (D) سيظهر نفس الإستجابة من حيث الفاعلية البيولوجية .

ب ــ أما إذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى ثلاث مجاميع فهنا نجد أن إحدى المتشابهين فقط هو الذى سيظهر الفاعلية البيولوجية نتيجة تطابق و إنطباق تركيبة الكيميائى الفراغى مع الثلاث نقاط بالمستقبل الحيوي .

وتظهر آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين (Mode of action) في كونه مضــــاد (Agonist) لمستقبل الأسيتيل كولين (Acetyl Choline receptor) حيــث يعــد مستقبل الأسيتيل كولين بكــلا مــن الفقاريــات والحشــرات الــهدف الأول لجزئيات النيكوتين :
حيث تؤدي التركيزات **المنخفضة** من النيكوتين إلي تنبيـــه الإتصــالات النيكوتينية (Nicotinic Junctions) في حين أن التركــيزات **المرتفعــة** مــن النيكوتين تخفض (depresses) الاتصالات النيكوتينية ممـــا يــؤدى لســدها (Block) .

ولكون الشبك النيكوتينية بالحشرات موجودة فقط فى الجـــهاز العصبـــي المركزي حيث العوائق المضادة لنفاذية الجزئيات الهيدروفيليـــة والمشـــحونة والنتروجين الرباعى و التي لها تأثيرها السام على الحشرات وليس تأثيرهـــا على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز حيث أن التركيزات السامة لهذه الجزئيـات تكون أقل كثيراً عن المحتاج إليها للتثبيط الإنزيمـــى (Ki = ١ ــ ١٥٠ × ١٠ $^{-٥}$ مول) .

فالاتصالات الكولونية (Cholinergic Junctions) وهى الاتصالات العصبية (neuro junctions) و التى يتوسطها الأسيتيل كولين كناقل عصبى أى المتأثرة

بالحقن بالأسيتيل كولين ــ عدا المرتبة الرابعة ، و هذه الاتصالات الكولونية قد أمكن تقسيمها لأربعة مراتــب تقسـيميه (Categorics) علـى أسـاس حساسيتها للعقاقير :

المرتبة الأولى (Category 1) :

تحتوى علـى الاتصـالات العصبيـة العضليـة الهيكليـة (Skeletal neuromuscular Junctions) حيث العصب والعضلـة الإراديـة (Voluntary muscle) متقابلان . و تتأثر هذه الاتصالات أو تتبهه بالنيكوتين و تعـاق (blocked) بمركب الكورير (Curare) كمـادة طبيـة تسـتخدم لاسـترخاء العضلات ثم شللها حيث كان يستخدمها هنود أمريكا الجنوبية لتسـميم سـهام الصيد بينما لا تتأثر هذه الاتصالات بالأتروبين .

وعند التتبيه الزائد (الإثارة) للعضلة (Muscle over stimulate) فإنها تحدث تحزم و إنقباض للعضلة (Fasciculation) وعدم التوافق في الانقباض العضلي : النتش (Twitching) وعادة ما تكون غير مطابقة لحركة الطرف (Limb) .

المرتبة الثانية (Category 11) :

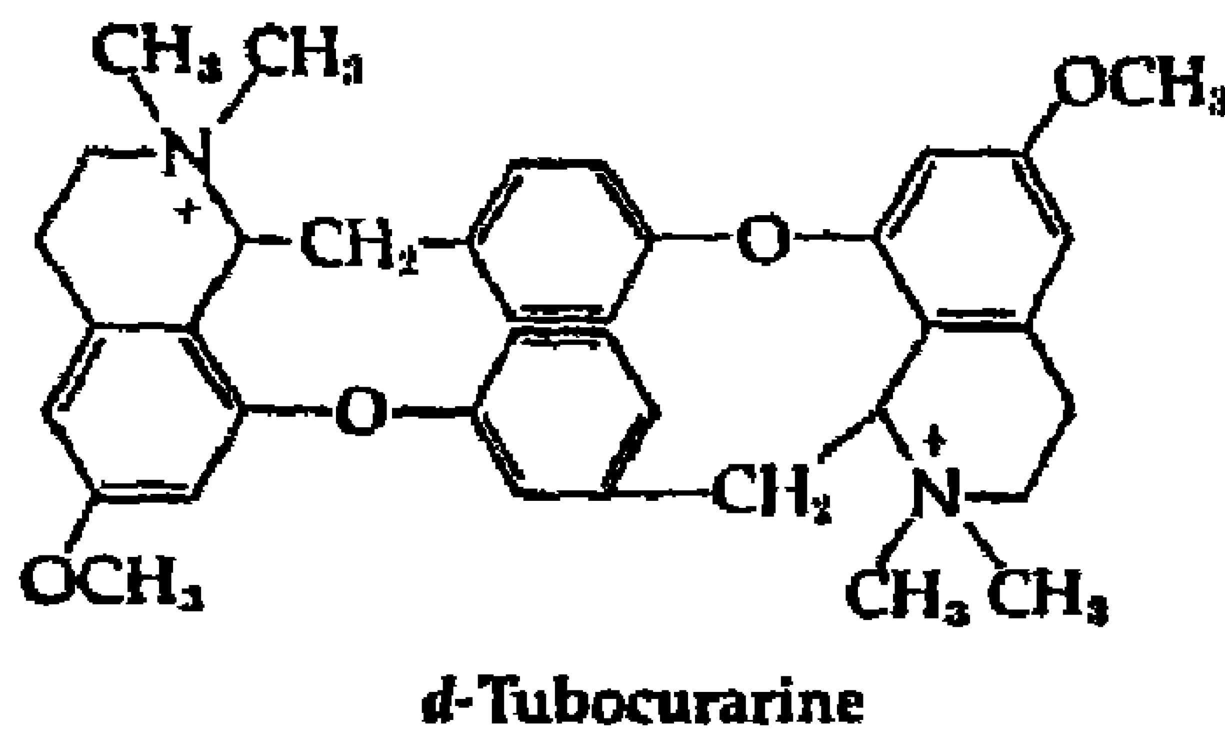
وتشتمل على الاتصالات العصبية المصدرة (neuro effector) للجـهاز الباراسيمبثاوى وهو المكان الذى يتقابل فيه العصـب الباراسـيمبثاوى مـع العضلة أو الغدة التى يغذيها العصب (innervate) مثل جفن العين والمثانـة والقلب وغدد الدموع والغدد اللعابية .

و تتبهه هذه الاتصالات العصبية المصـدرة بالمسـكرين : Muscarine (Mushroom) و لا تتبه بالنيكوتين أو الكورير لذا تسمى تأثيراتها التتبيهيه

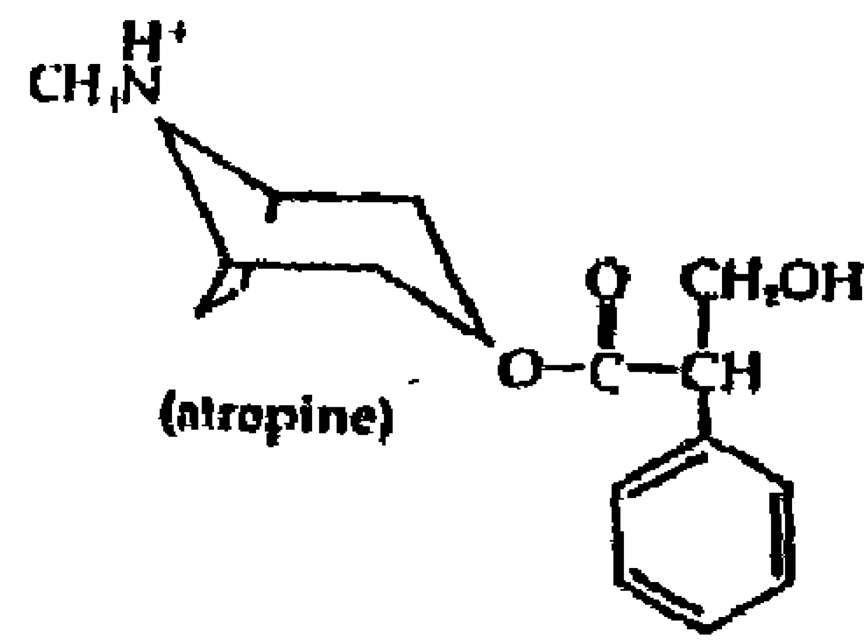
بالتأثيرات المسكرنية (Muscarinic effects) وتوقف أو تعـوق (blocked) بالأتروبين وتشمل إنقباض الحدقة (myosis) والتبول و البكاء وزيادة اللعاب وأغلب السموم العصبية تؤدى لأعراض تسمم مسكرنية توقف بالأتروبين .

المرتبة الثالثة (Category : 111) :

تحتوى على العقد اللاإراديـة (العقـد السـمبثاوية والباراسـمبثاوية الكولونية لذا فالأستيل كولين ينبه النظام السمبثاوى والباراسمبثاوى) حيـث تتأثر بالنيكوتين ولا تتأثر بالمسـكرين أو الأتروبيـن أو الكوريـر إلا فـى التركيزات العالية جداً .



d-Tubocurarine



ولطالما أن العصب السمبثاوى يغزى العديد من العضـلات الناعمـة و الأعضاء و التى لها أيضا تغذية باراسمبثاوية كالخصيتين والمثانـة والقلـب والغدد اللعابية فأن تنبيه هذه العقد يؤدى زيادة اللعاب و القيىء وفى بعـض الأحيان تعمل الأعصاب السمبثاوية و الباراسـمبثاوية مضـادتين (antag onistically) فالأعصاب السمبثاوية تسرع القلب وتوسع حدقة العين فى حيـن الأعصاب الباراسمبثاوية تبطىء القلب وتضيق حدقة العيـن و فـى بعـض الحالات غير المؤكدة فإن العقد السمبثاوية تتحكم فـى الإمـداد الدمـوى و الباراسمبثاوية تتحكم فى النشاط العضلى للمثانة .

المرتبة الرابعة (Category : IV) :

وتحتوى على الإتصالات الكولينية بالجهاز العصبي المركزي لصعوبة تمييز الناقل الكيميائي في سلاسلها المعقدة (Webs complex) للخلايا العصبية (حالة وجودها بالجهاز العصبى) : فالمركز التنفسى بالمخ كولينى وتتحكم فى معدل التنفس ووقف الشهيق إذا ما حدثت له إعاقة . فالسموم المؤدية للإنقباضات أفترض أنها تعمل على المركز العصبى لأن الانقباضات تكون من الشئون التوافقية والمنظمه لذلك مركزيا . وعلى الأقل فبعض الإتصالات بالمرتبة الرابعة تتأثر بالنيكوتين والبعض الأخر و المتعلقة بمراكز التنفس تتأثر بالأتروبين ، أما الحقن بالأسيتيل كولين أو المسكرين أو الكورير فلها تأثير قليل . وبالرغم من أن النيكوتين ينتج إنقباضات فإن مصطلح التأثيرات النيكوتينية لا تطلق على التأثيرات المركزية فى حين المصطلح : التأثيرات المسكرنية والنيكوتينة تستخدم فقط للأعراض الناشئة عن حقن الأسيتيل كولين و الذى يكون مماثل لما بالأعراض المسكرنية و النيكوتينية .

ولهذا يجب وأن تركز التأثيرات النيكوتينية :

١ ــ لأن التأثيرات النيكوتينية مماثل للأسيتيل كولين فإن النيكوتين يعمل على مستقبلات الأسيتيل كولين ، أى أن مستقبل الأستيل كولين يفشل فى التمييز بين الأسيتيل كولين والنيكوتين فيرتبط ويستجيب لكلاهما فالنيكوتين ينبه المستقبلات النيكوتينية فى العقد اللاإرادية بالإلتقاءات العصبية العضلية وبعض المسارات الأخرى فى الجهاز العصبى المركزى ويكون فعل النيكوتين فى هذه الأماكن مماثل للناقل العصبى الطبيعى (الأسيتيل كولين) .

ويسبب تركيز النيكوتين المنخفض تنبيه الألياف البعد عقدية (Postganglionic Fibre muscles) نتيجة سد مستقبلات الأسيتيل كولين فينقل السيال العصبى مما يؤدى لأداء مستمر ومتكرر حتى تجهد العضلات مع سرعة ضربات القلب التى تقل بعد التشنج ثم الشلل فالموت . وعليه يمكن جمع الأعراض بالثدييات و التى تبدأ بصداع (Headach) ودوخة (Vertigs) وإغماء (Nausea) و قىء و اضطراب بالرؤية والسمع وإرتباك عقلى وتنفس

سريع ثم فقد الوعي مع إرتجافات شديدة تساعد على حالة الخنق (Esphyia) لزيادة إستهلاك الأكسيجين .

بينما لا تمثل الأعراض المزمنة مشكلة فهي مركبات متبخـــــرة ســـريعة التطاير يمكن للجسم التخلص منها أو تحويلها لمواد غـــير ســـامة بـــالرئتين والكبد والعضلات .

أما التركيزات العالية من النيكوتين فتؤثـــر علـــى الجـــهاز العصبـــي المحيطي فتنخفض ضربات القلب حيث يبدأ التأثير على الألتقاءات العصبيـــة العضلية فتظهر الأعراض الفسيولوجية و الهستولوجية كتحبب الســيتوبلازم و الأجسام الدهنية وتحلل جدر خلايا الإينوسيت .

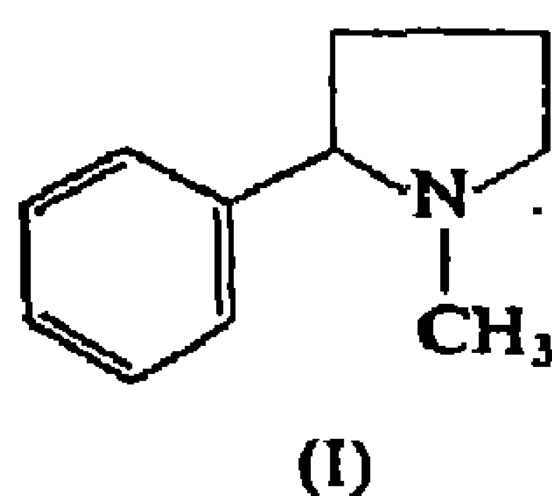
٢-والعامل المعقد هنا هو الحالة العامة للعديد من المماكنات التركيبية وهـــي عندما يكون هناك فائض صغير من النيكوتين أو الأســـيتيل كوليـــن فتســـبب نشاط زائد مما يؤدى بدوره لزيادة الفائض الكبير و الذى يعوق النشاط . ففـــي التسمم الفعلي يمكن تكرار ملاحظة هذين التأثيرين المعاكسين متتـــابعين لـــذا فنتش العضلة وإنقباضها يتبعها شلل . ولهذا يؤدى النيكوتين لتوســـيع حدقـــة العين بالقطط والكلاب وتقلصها فى الأرانب والطيـــور و بالإنســـان يحـــدث إنقباض متبوع باتساع .

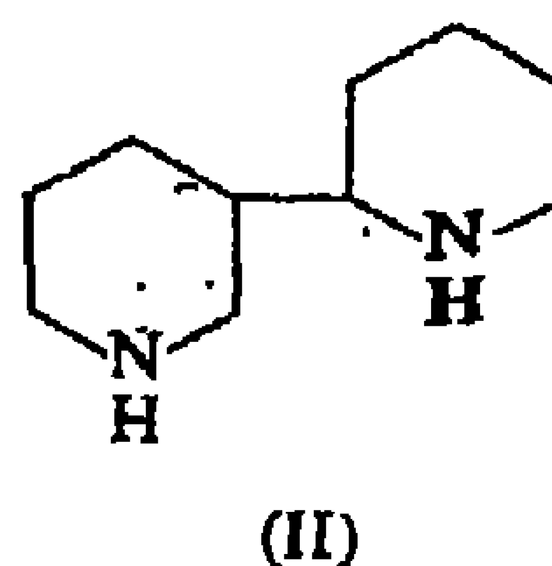
٣-ومن المرجح (مع الأخذ فى الاعتبار العقد السمبثاوية والباراســـمبثاوية) فإن النيكوتين يؤدى لنتش وتقلص ممتد للعضلة ، أمـــا بالضفـــادع (Frog) والزواحف (Reptile) والطيور فإن هذا التأثير يعاق بالكورير وفى الثدييـــات فإن إنقباض متوسط يؤدى لأعراض متماثلة و التى يمكن تتبعـــها بواســـطة تقسيم العصب و بالتالي فإن التأثيرات المركزية هى المســـئولة .ففـــي حالـــة تسمم الفقريات بالنيكوتين تتمثل الأعراض في زيادة اللعاب و قيء و ضعـــف فى العضلات والألياف وهي ناتجة عن تأثيرات العقد العصبيـــة العضليـــة و أخيراً انقباض كولينى وتوقف التنفس نتيجة التأثير علـــى الجـــهاز العصبـــي المركزي ويعالج التسمم بالعقاقير المضادة للانقباض (Panparnit & Diparcol) .

أما بالنسبة لآلية فعلها على الحشرات فنجد أن النيكوتين يقبل سريعا وخلال ساعة فتلاحظ رعشات (Tremors) وانقباضات متبوعة بالشلل وهو ما يشير إلي تأثيره علي وظيفة العصب ولكن يظهر سؤال هنا: هل هو على العقدة أو على الجهاز العصبي الطرفي ؟ وهل على محور العصب أو أى مكان أخر فموقع الفعل بالصرصور حيث الرعشات يكون على العقد فقط والحقيقة أن النيكوتين وبتركيز ١٠ -٣ مول ينبه الاتصالات العصبية العضلية و التي تُحكم بعصب العضلة ومما سبق نجد أن الموقف هنا يخالف ما يوجد بالثدييات و الذى يلعب دور مماثل للأسيتيل كولين . وطالما أن الفعل بالجهاز العصبى المركزى بالحشرات كوليني وهو ما يجعلنا نفترض أن النيكوتين يؤثر على العقد العصبية بمثابة الأسيتيل كولين وهو سبب حتى الآن ليس مقبول .

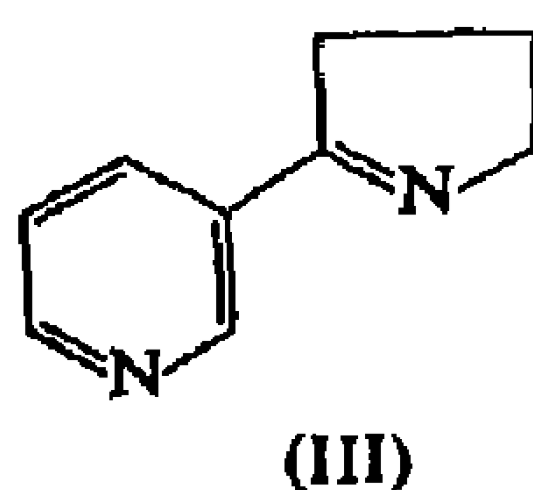
مما سبق يتضح بعض الاحتياجات الواجب توافرها في التركيبة البنائية المؤثرة أي علاقة التركيب البنائي بالفاعلية البيولوجية وهى :

١ ــ وجود حلقة البيريدين (Pyridine ring) لذا فالمركب التاليين غير فعالين .

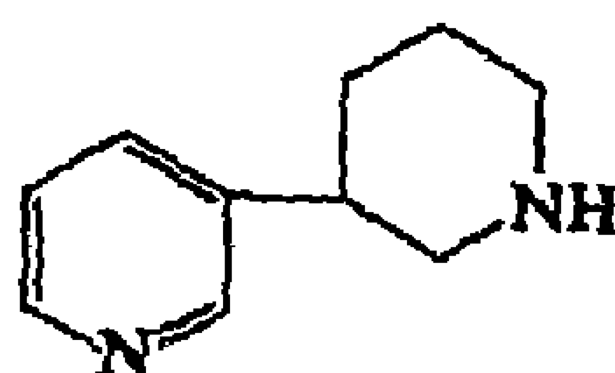

(I)


(II)

٢ــ النتروجين الأكثر قاعدية والمتصل بحلقة بيريدين سيكون له قاعدية متوسطة القوة و ذو ثابت تفكك(pka) من ٨ ــ ٩ ولذا فالمركب الثالث ذو القاعدية ٥.٥ غير فعال .

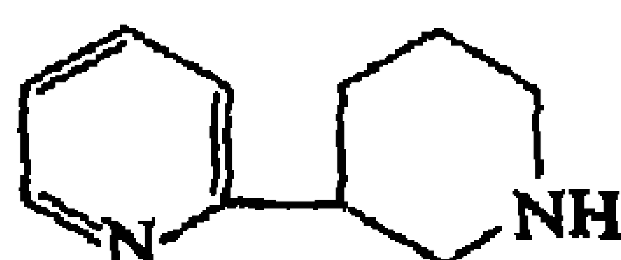

(III)

٣ـ البعد بين ذرتى النيتروجين يجب وأن يكون حوالى ٤,٢ أنجستروم ولـذا فالأناباسين عالى السمية بينما المركب الخامس (IV) غير سام .



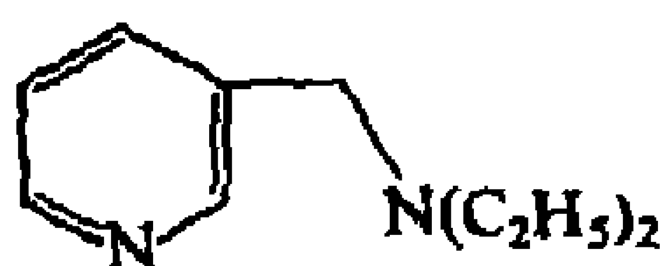
(IV)

٤ ـ حلقة البيريدين لا يجب وأن يحدث بها إستبدال فى الموضع ٢ لـــذا فالمركب رقم (V) رغم أن له نفس المسافة بين ذرتى النتروجين إلا أنـــه غير نشط .



(V)

٥ ـ هناك قيود (restriction) وإحتياجات للإستبدال المســموح بـــه علـــى النتروجين القاعدى ولهذا فالمركب رقم جيد فى سمية كـــالنيكوتين ، ولكـــن المركبات المقابلة له وتحتوى على NH_2 أو $NHCH_3$ أو NHC_2H_5 فقيرة مـــن حيث السمية . ومن المدهش أن المركب $NHCH_3$ له علاقة بالمركب (VI) السابق مثل النورنيكوتين وليس النيكوتين .



(VI)

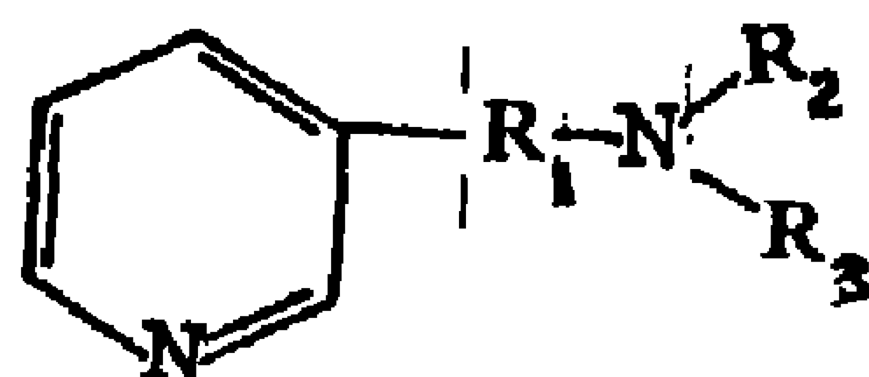
٦ ــ لا يجب وأن يكون النيتروجين رباعي لأن هذا ينهي فاعليته ومن هنـــا أشار Yamamoto لإحتياجين رئيسين لفاعلية مماكنات النيكوتين :

١. فهو يشابه الأسيتيل كولين في صلته التركيبية (conformation) وبنيتـــه الإليكترونية (make up) ويحتاجها ليكون قواعد قوية ولكن ليست رباعيـــة فالمركبات الرباعية لها سلوكها مثل القواعد القوية في كونـــها كاتيونـــات عند أس تركيز أيون هيدروجين عالي ، ولكنها تختلف عـــن النيـــتروجين الثلاثي في عدم إمتلاكه صورة غير متأينة (unionized) وبواسطتها تتزن

٢. والقواعد القوية الغير رباعيـــة (unquaternized) لـــها الصفتيـــن و بالتالي يمكنها النفاذ خلال العوائق الأيونية :الأغشية المائية (Ion barrier) ولكن بمجرد إختراقها تكون في الصورة البروتونية كما بالشكل الســـابق رقم (١٨-١)

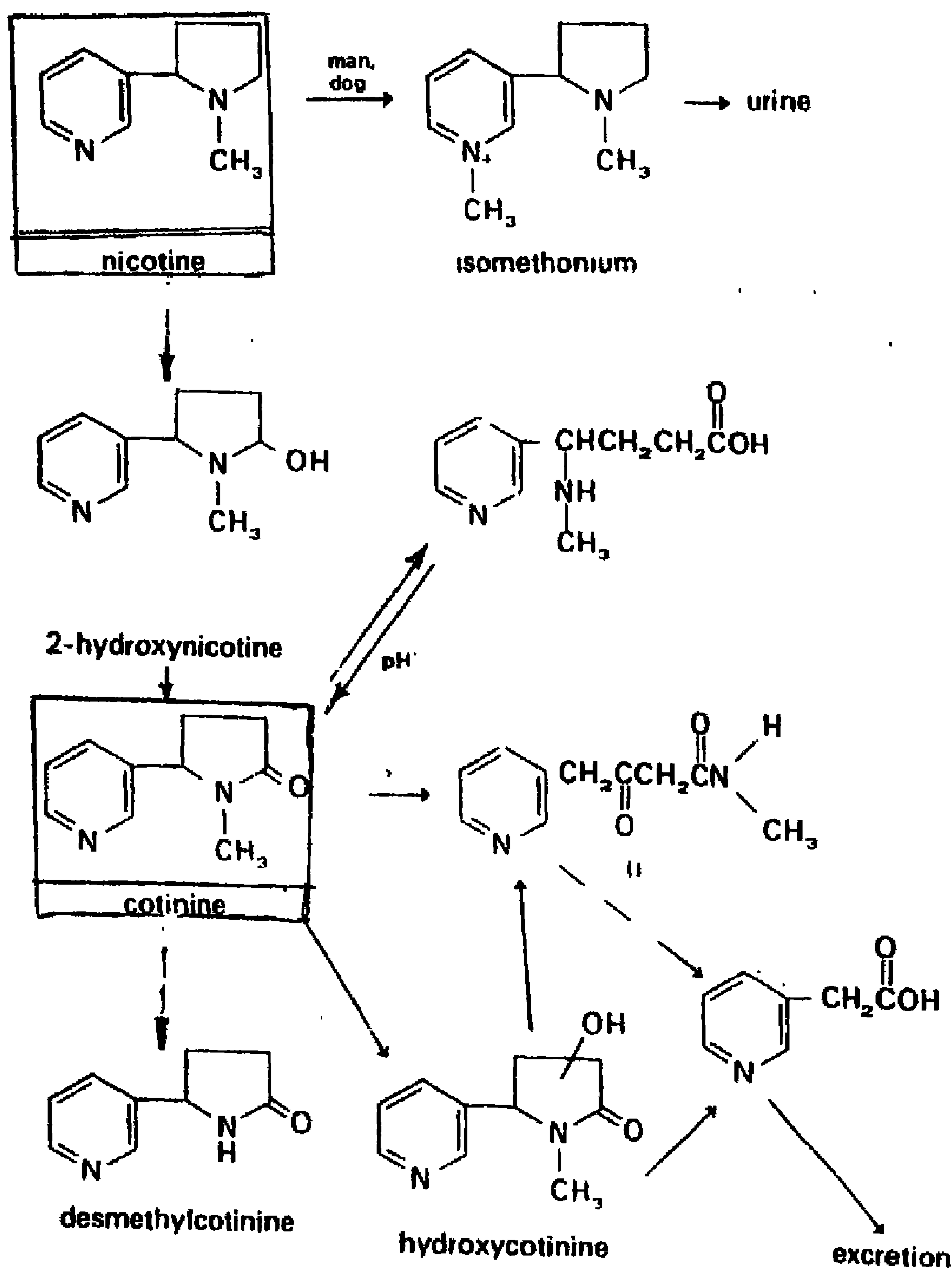
ومن الواضح أن مماكنات النيكوتين والمماثلة للأسيتيل كولين ســـيكون لها نيتروجين بروتوني (Protonated nitrogen) عند موقـــــع المســـتقبل و لـــذا فمجموعة ($R-N^+-H$) بما تماثل مجموعة [$-N^+$ (CH3) 3] بالأسيتيل كولين .

٧ ــ في المماكن التالي رمزه كلما طالت السلسلة (R) عن الميثلين تنخفض السمية . كذلك تنخفض السمية بزيادة الصفات المانحـــة للإليكترونـــات نتيجة الإستبدال علـــى ذرة النيـــتروجين القاعديـــة فالإســـتبدال المـــانح للإليكترونات يعزز (Promote) النشاط الإبادي العالي بواســـطة قابليتـــها لخفض أو إزالة التمركز للشحنة الموجبة على ذرة النيتروجين بـــالنيكوتين البروتوني .



تمثيل النيكوتينات (Nicotines Metabolism) :

يمثل النيكوتين أولا فى الكبد ويظهر فى بول الكلاب والإنسان بصـــورة Cotininc و الخريطة التالية شكل رقم (١٨-٣)توضح مسارات تمثيلـــها فـــي الثدييات :

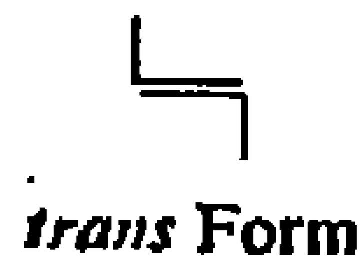


شكل (١٨-٣) : مسارات تمثيل النيكوتينات

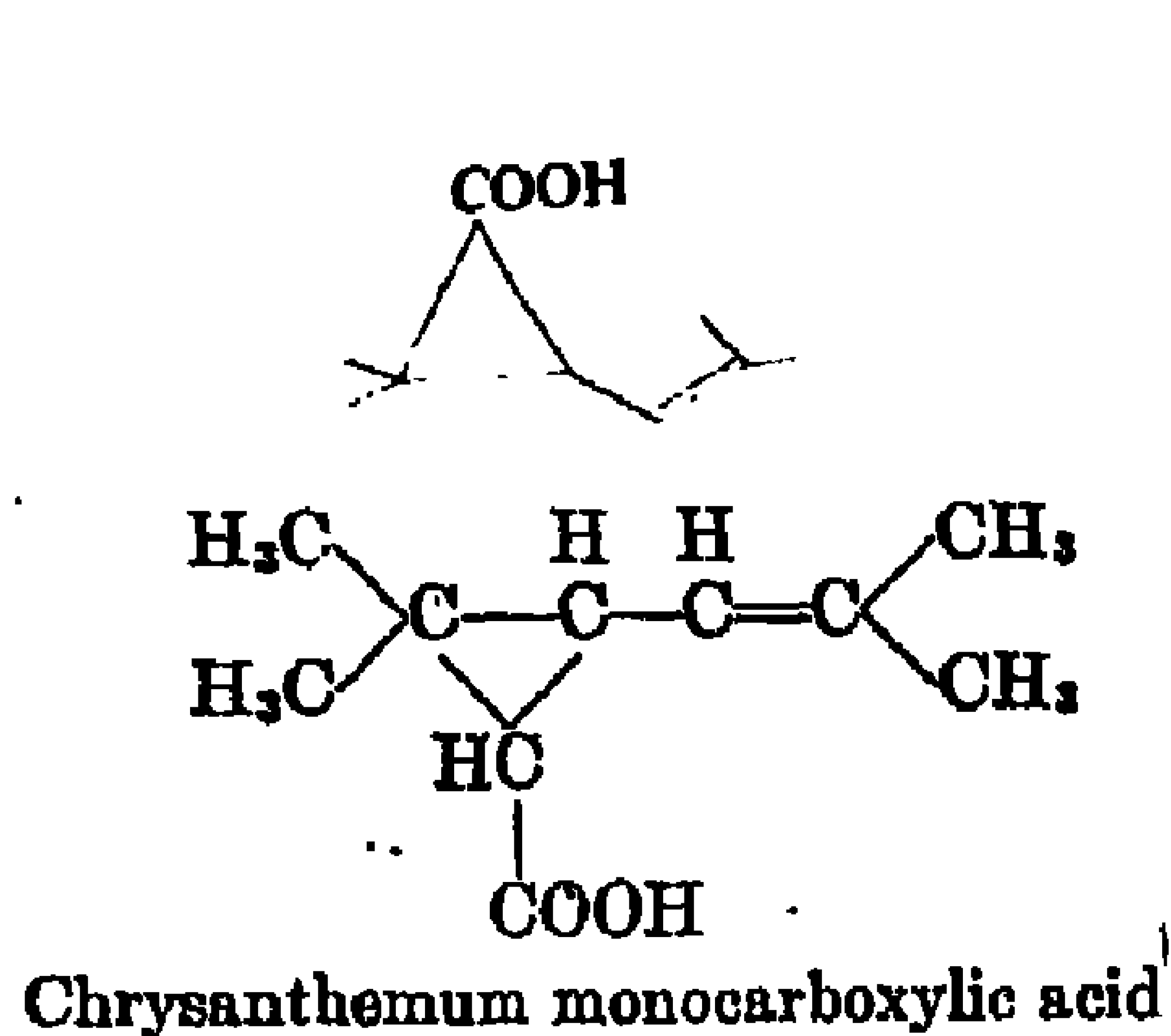
١-٢-البيريثرينات (Pyrethrins) :

البيريثرينات سموم عصبية طبيعية نباتيـة تعمـل علـى الجـهاز العصبـي المركزي للفقريات و اللافقاريات ويقل تأثيرها على الطيور والثدييات خاصـة ذوات الدم الحار حيث ارتفاع درجة حرارة أجسامهم تسـاعد علـى أكسـدة جزيئاتها وتحللها ، لذا فالحشرات ذات الدم البـارد (Porkilothermis) أكـثر حساسية واستجابة خاصة لصفة الصرع السريع (Knock down) المتميزة به .

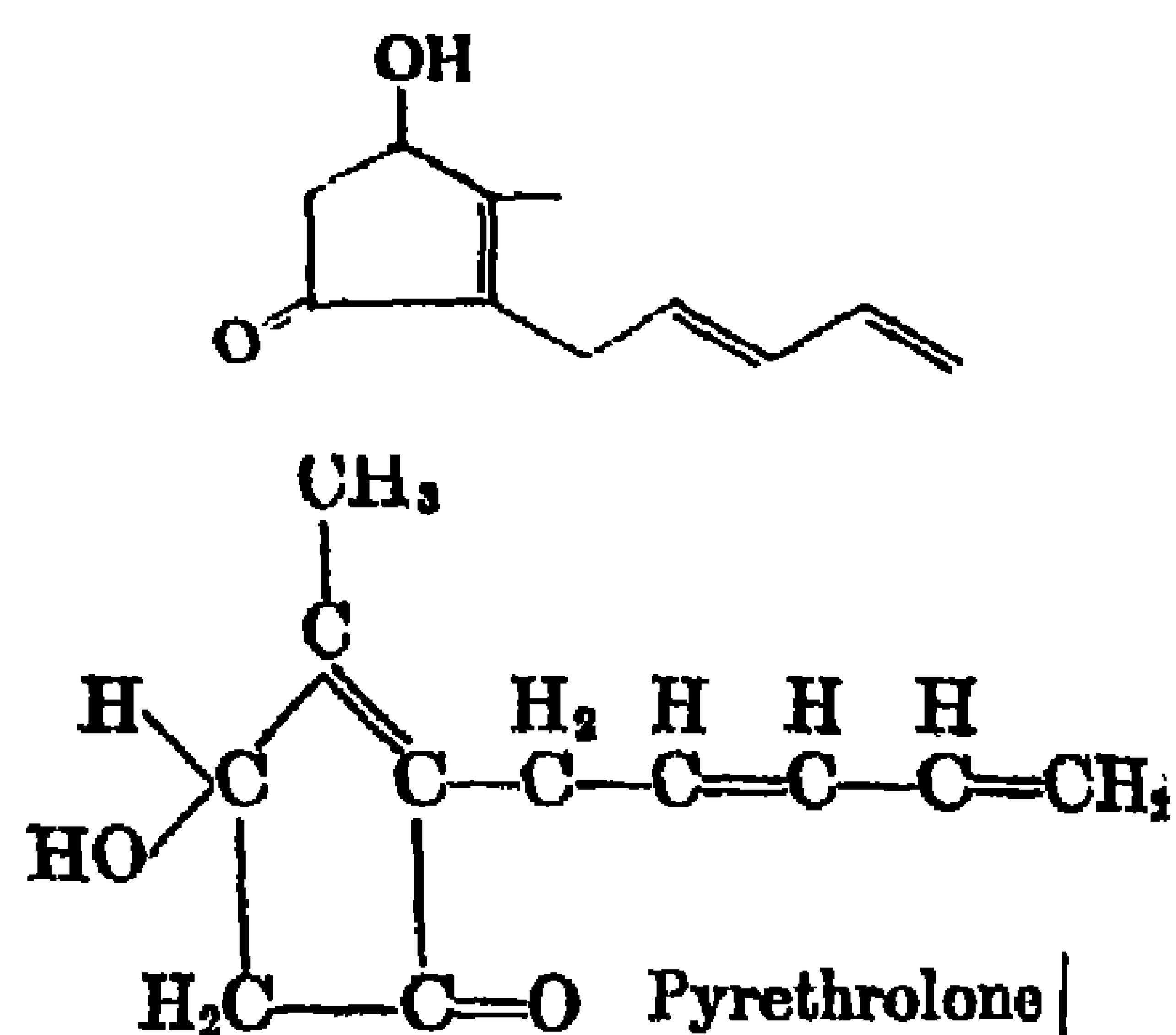
و البيرثرين مخلوط خاص لمجموعة من البيرثرويدات وهى أقدم مبيدات الآفات العضوية المستخدمة حتـى الآن (١٣٥ سـنة) . وتسـتخلص نبـات *Chrysanthemum cinerariaefolium* ويتم استخلاصها من خلال طحن الزهـور مع مجموعة متنوعة من المذيبات مثل الأسيتون و الميثانول للحصول علـى البيرثرويدات والشموع والصبغات النباتية و التى تنقـى بعـد ذلـك بـالفحم المنشط (charcoal) ثم يقطر المذيب تاركا البيريثرين وهـو خليـط مـن ٤ أسترات ناتجة من تكثيف كحولين كينيون متماثلين كلاهما يحتوى على حلقـة خماسية متصلة بأكسيجين كيتونى و مجموعة كحوليـة و همـا سـينرولون (Cinerolone) و بيريثرولون (Pyrethrolone) مع حمض البيريثريك (Pyrethric) والمحتوى على مجموعـة كربوكسـيل حـرة و حمـض الكرايزانثميـك (Chrysanthemic) والمحتوى على مجموعـة كربوكسـيل حـرة ومجموعـة كربوكسيل إسترية وكلا الحامضين متماثلين من حيث إحتوائهما على حلقـة ثلاثية و لإحتواء حمض البيريثريك (Pyrethric) و بيريثرولون (Pyrethrolone) و سينرولون (Cinerolone) علي مجموعة فينيل (Vinyl group : C=C) وأربـع مجموعات مختلفة متصلة بها لذا لها متشابهات وضعية (Positional isomers) مضاهى :سيس (Cis) ومخالف : ترانس (Trans) و التي تشير إلي موضـع الإستبدالات الكبري علي مجموعة الفينيل :


trans Form

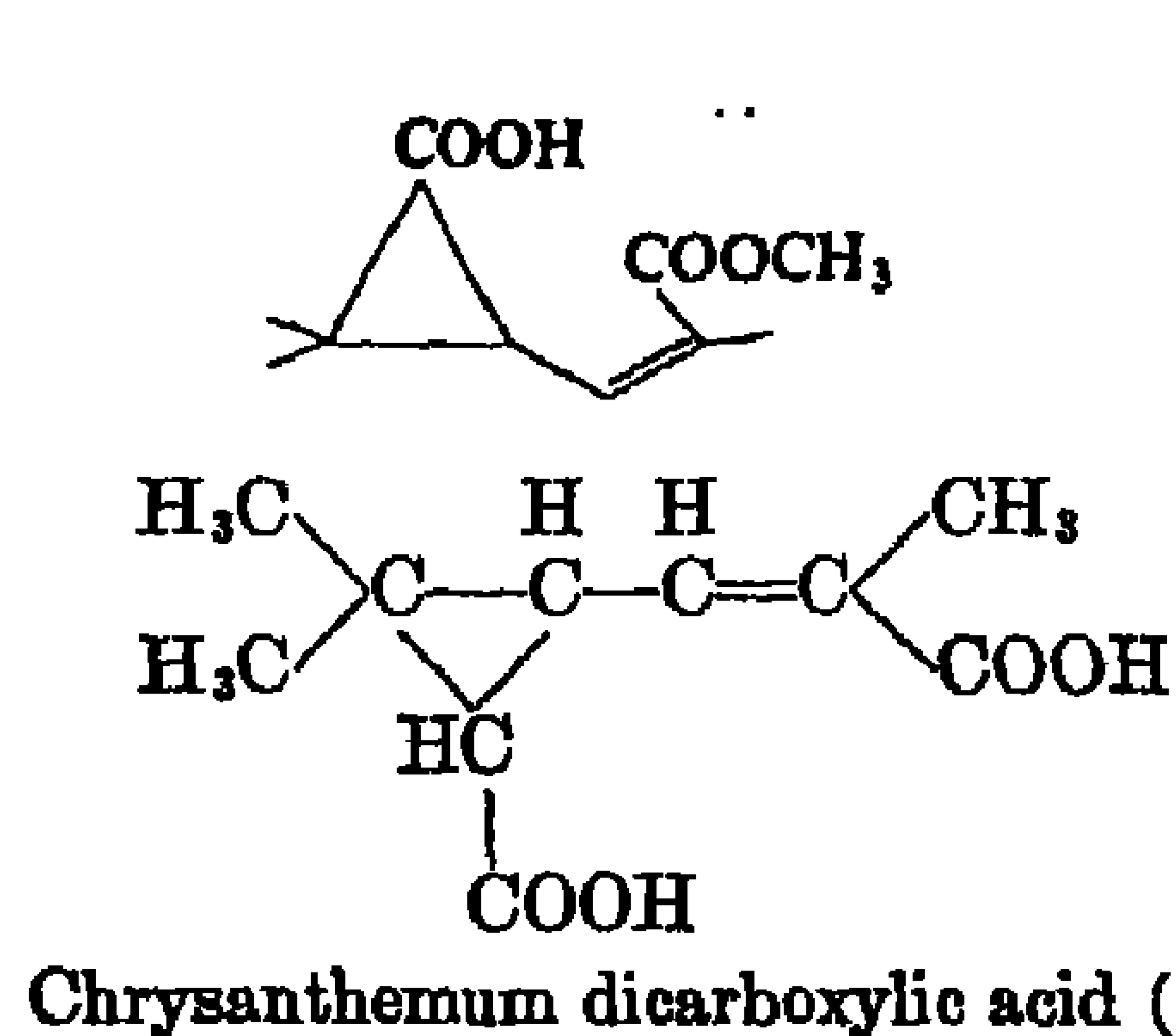

cis Form



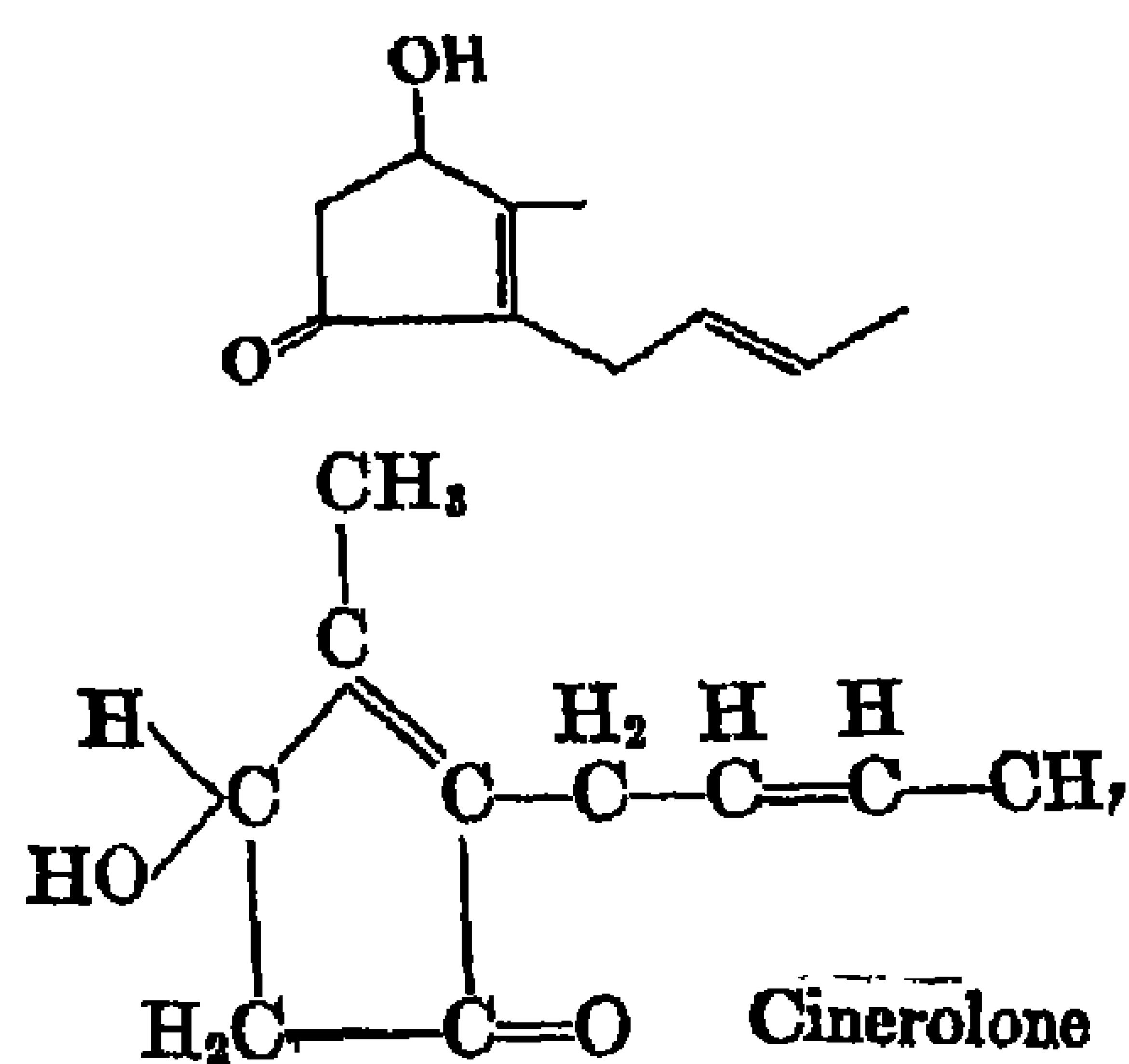
Chrysanthemum monocarboxylic acid



Pyrethrolone



Chrysanthemum dicarboxylic acid (



Cinerolone

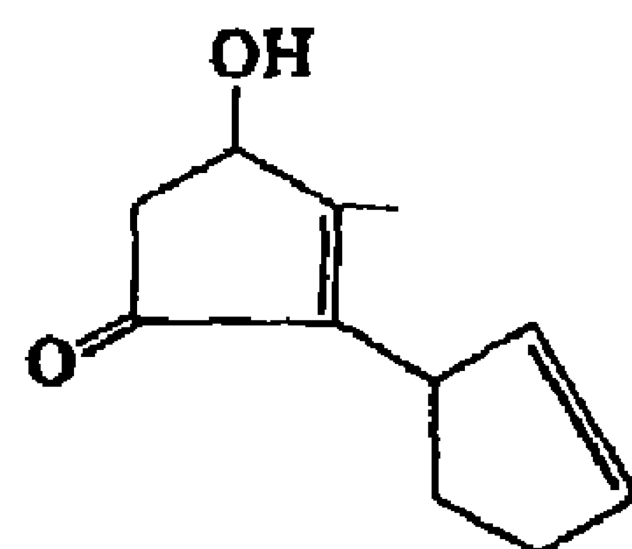
وبعد نجاح و ثبات فاعلية هذه المركبات من حيث الفاعلية البيولوجية تم تخليق بيريثرويدات فى مجموعتين وهما :

أ-الييثرين (Allethrin) :

وهى إستر حمض الكرايزانثميك + كحول اليثرولون

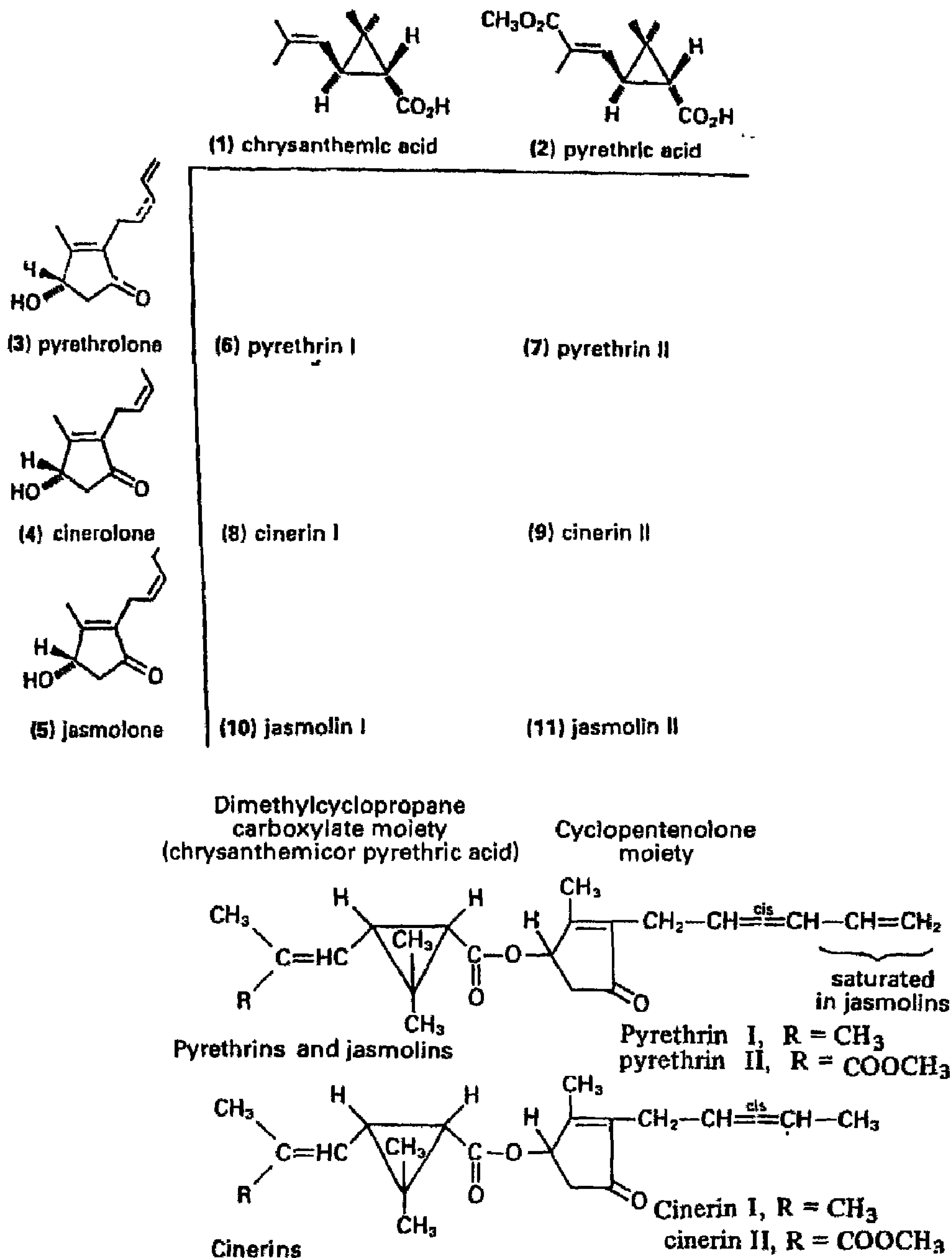
ب-سيكليثرين (Cyclethrine) :

وهى إستر حمض الكرايزانثميك + كحول مماكن هو سيكلو بنتيل اليثرولون



Alcohol of cyclethrin

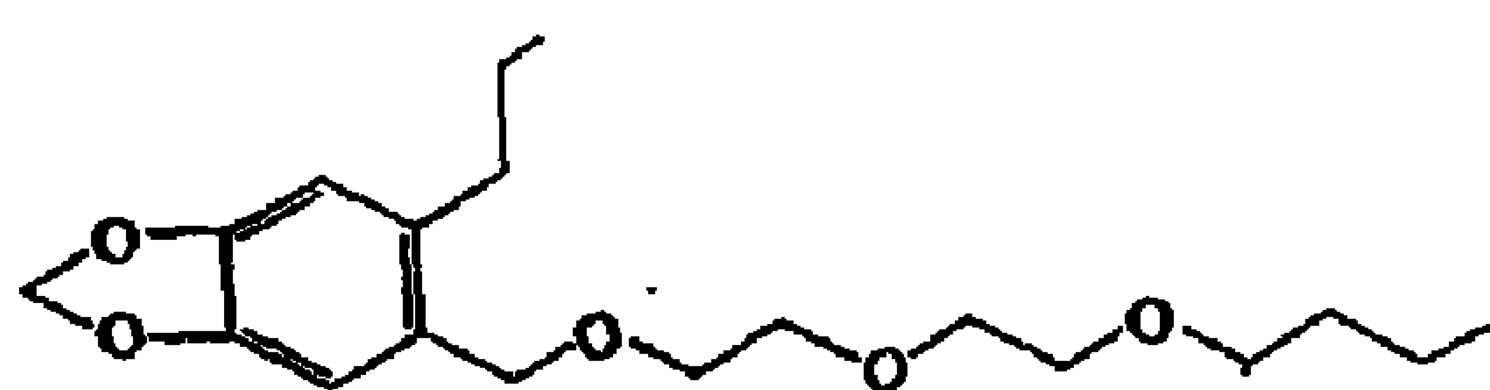
و الشكل التالي رقم (١٨-٤) التركيبات و التكوينات المطلقة للأحماض و الكحولات كمكونات أساسية (constituent) لها:



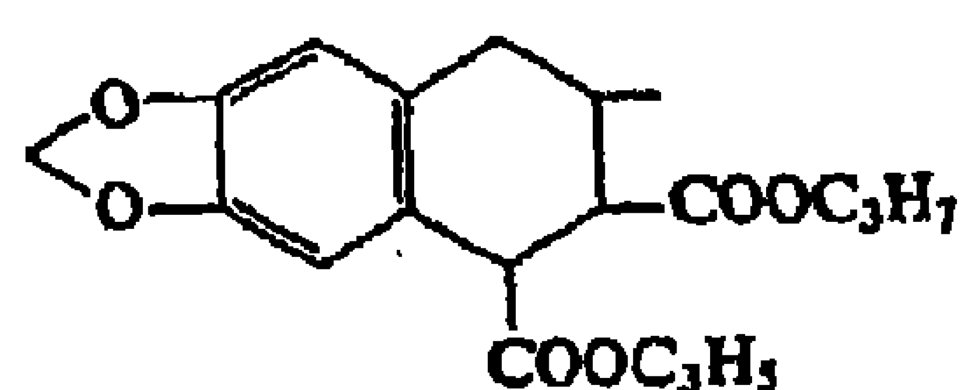
شكل رقم (١٨-٤) : تركيب الإسترات الطبيعية الناتجة من الحمضين

وتضاف المنشطات (Synergists) الثابتة لمركبات البـــيرثرين (Pyrethrin) لتحسين صفاتها فالمعروف أنه عند إضافة مركبين لبعضـــهما فـــإن ســـميتها الناتجة تكون أكثر من مجموع سميتهما معا أى أن سمية المخلـــوط > ســـمية المركب (أ) + سمية المركب (ب) أى أن التنشيط أكثر من الإضافـــة ويعـــبر عنها أيضا بالتقوية أو التنشيط(Potentiation: Synergism) :

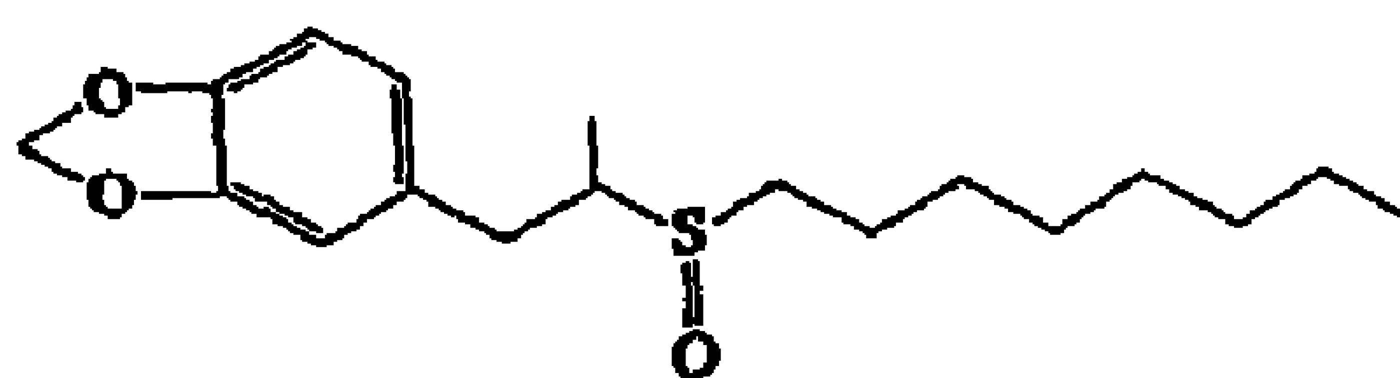
مثل :



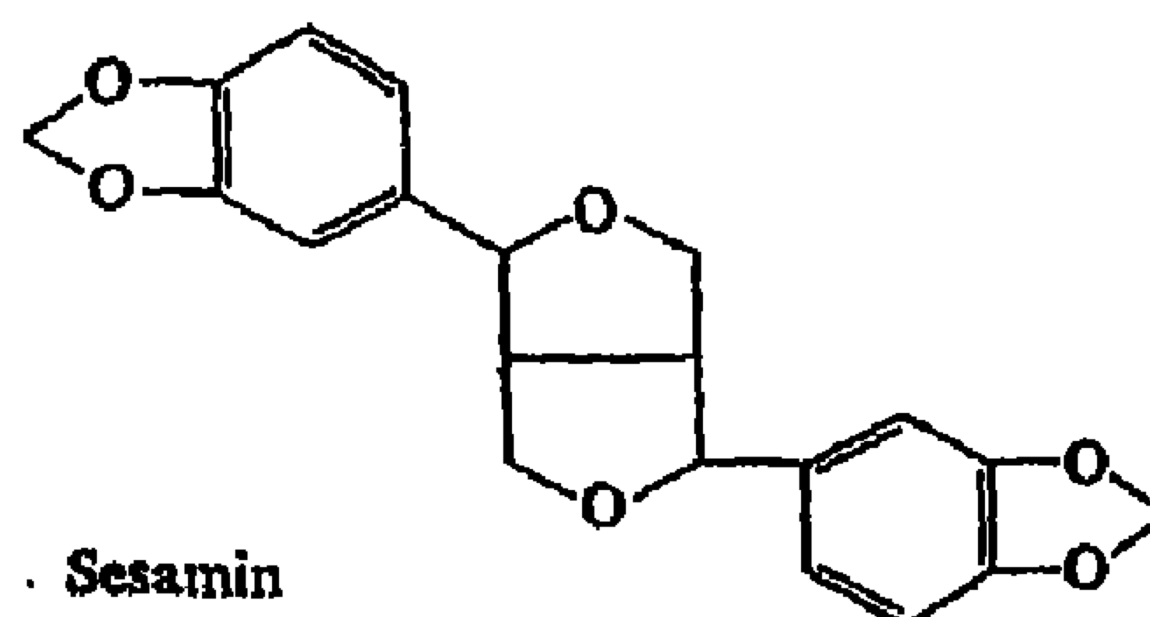
Piperonyl butoxide



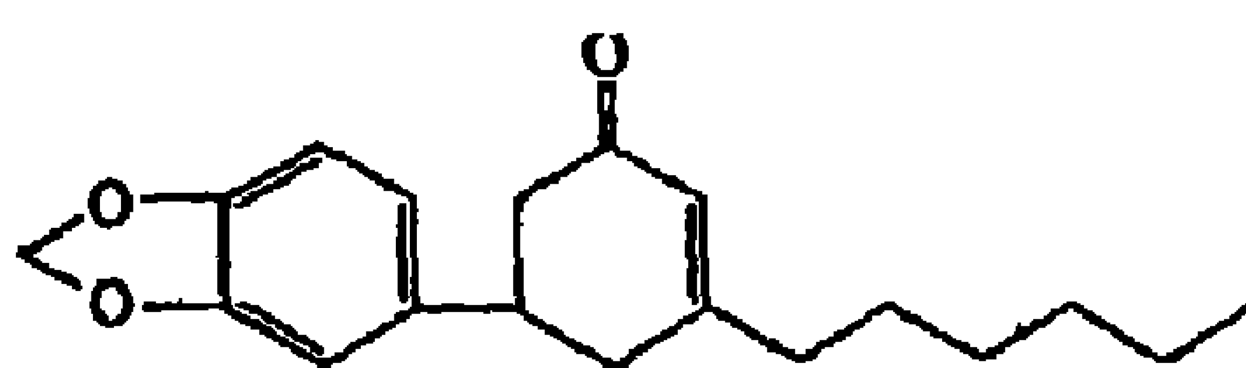
n-Propyl isome



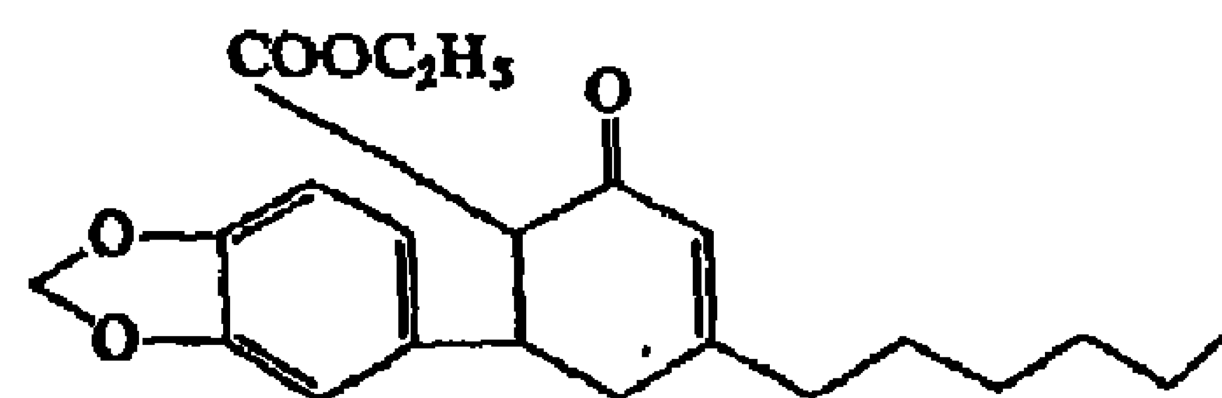
Sulfoxide



Sesamin



Piperonyl cyclonene
(major compound)



Piperonyl cyclonene
(minor component)

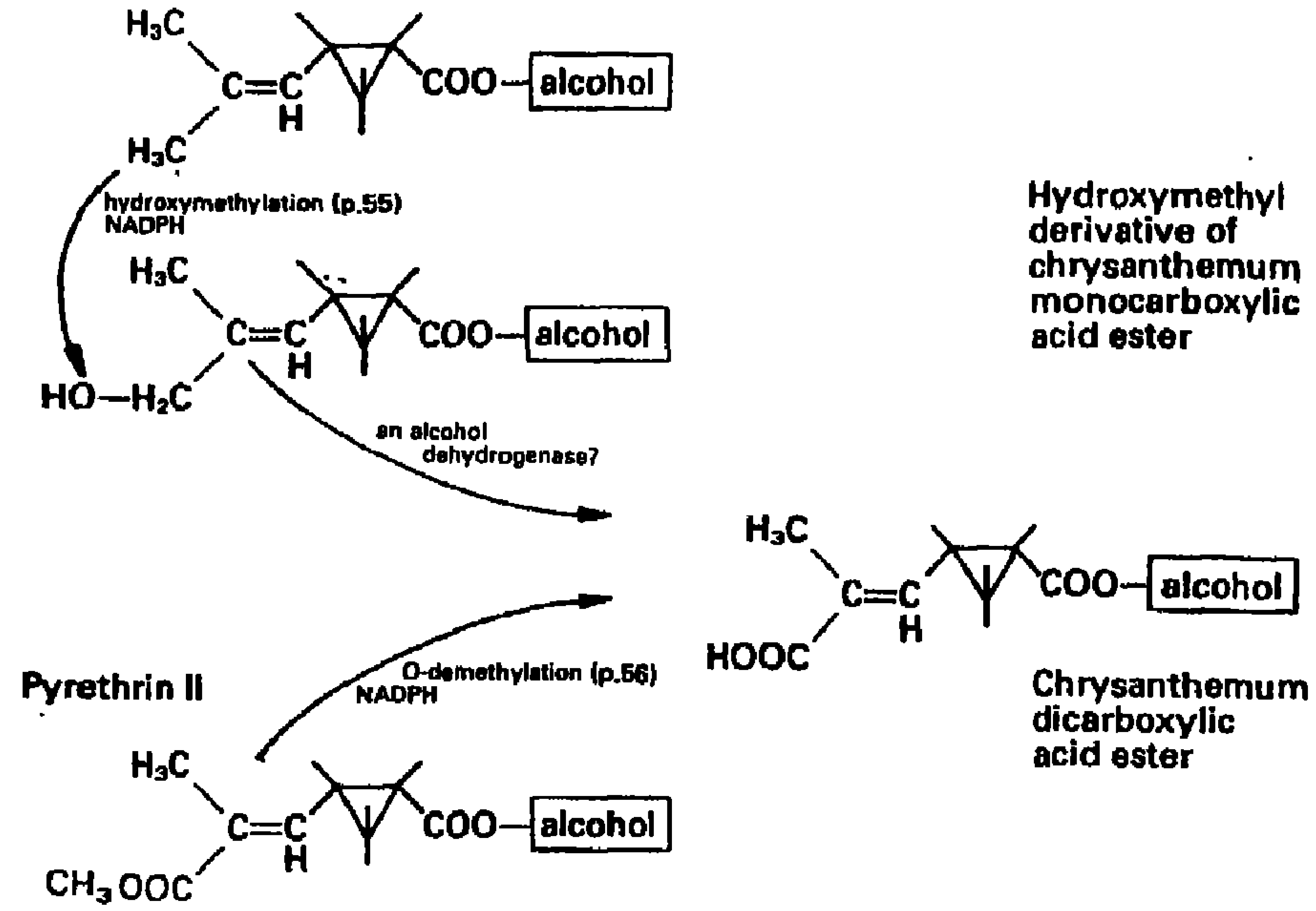
وتعمل البيريثرويدات كسم على الجهاز العصبي المركزي بالفقاريات و اللافقاريات ولكن يقل تأثيرها على الطيور والثدييات و ذوات الدم الحار (Homoisotherms) فارتفاع درجة حرارة أجسامها تساعد على سرعة أكسدة جزيئاتها وتحللها ولهذا فذوات الدم البارد (Polkilotheims) كالحشرات الأكثر استجابة وحساسية لها .

وتظهر أعراض السمية كهياج وإثارة نتيجة تنبيه زائد للجهاز العصبي المركزي والأعصاب الحسية ثم رجفات شديدة يعقبها شلل ففشل تنفسي فالموت وهى أعراض نموذجية للسم العصبى ،

وتظهر الأعراض الحادة كصدمة عصبية :صرع (Knockdown) لنفاذها وتخللها السريع والنشاط السطحى لجزيئاتها ودرجة ذوبانها العالية فى الليبيد وإنتشارها عن طريق الأعصاب فتحدث إنحلال قوى وتآكل للخلايا الفاصلة بين طبقات البروتين الخاص بالألياف وتحلل الغلاف الميليني فتظهر فجوات بالعصب ثم ترتبط بالدهون ويحدث تجمع كروماتيني نووى ثم تظهر فجوات بالسيتوبلازم ثم يتحلل و يذوب الكروماتين لنقص الأكسيجين (Anoxia) مع بداية الشلل فيظهر موت موضعي : تتكرز بالحبل العصبى والمخ والعضلات وبشرة الجلد ثم تفقد العضلات مرونتها تدريجيا .

و تركيزاتها المنخفضة تزيد لجهد السالب بعد الموجب (NAP) و التى تلى قمة الجهد الموجب لتراكم المواد المسببة لعدم الاستقطاب حول الألياف العصبية فتؤدى لزيادة الجهد السالب نتيجة لتكرار إطلاق الشحنات المؤدية للنشاط الزائد لتأثيرها على الغشاء العصبى فتزيد مستوى توصيل الصوديوم و البوتاسيوم فتحدث الإثارة و إنتاج الجهد بشدة : توكسين عصبى نشط (Neuro active toxine) فتنبه الأعصاب بحدوث الشلل .

أما التأثير المعدى الضعيف لها فيرجع لتخللها القناة الهضمية وتأثيرها الموضعى فتسبب شلل جزئى وسبب ضعفها يرجع لفقدها ٨٥ % من سميتها خلال ساعة من خلال عمليات أكسده حيوية شكل رقم (١٨-٥) لذا تضاف اليها المواد المانعة للتأكسد (Antioxidant) كالهيدروكينون و البيروجالول و حمض التانيك و البيركاتيكول فتعطى مركبات اكثر ثبات واشد سمية ولكنها



شكل رقم (١٨-٥) : التمثيل التأكسدي المحتمل لجزيئ حمض بيريثرين ١ و بيريثرين ٢

أكثر تلوث لمكونات النظام البيئي ، كما قد تضاف إليها مواد منشطة لزيادة سميتها لزيادة التنافس والتخلل . و يلاحظ أن الشلل السريع يكون كتأثير متناغم (consistent) مع التأثيرات على العصب المركزي أو الطرفي أو العضلة .

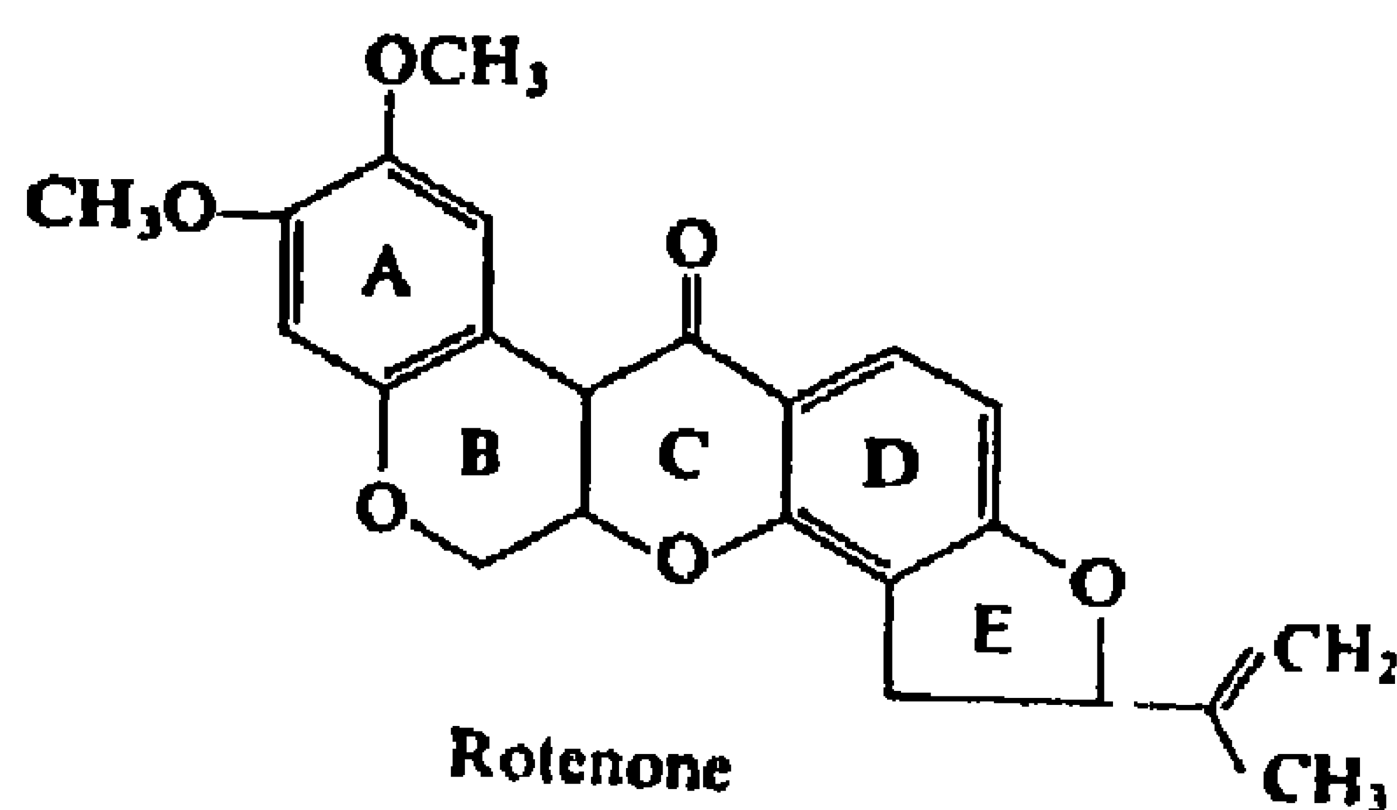
و الجدول التالي رقم (١٨-٢) يوضح بعض صفات المقارنة للبيريثرويدات الطبيعية و المخلقة

جدول رقم (١٨-٢): مقارنة لبعض صفات البيريثرويدات الطبيعية والمخلقة

المركب	الميل والنزوع للصدمة	السمية النسبية للذباب المنزلي	الجرعة القاتلة للنصف للفئران (مللج / كج)
بيريثرين (Pyrethrin)	جيد	٢	متوسط
بيوأليسرين (Bio pyrethrin)	جيد	٦	متوسط
أليسرين (Allethrin)	مقبول	٣	متوسط
ريسميثرين (Resmethrin)	فقير	٤٢	عالي
بيوريسميثرين (Bio resmethrin)	مقبول	١٠٠	عالي جدا
تترامیثرين (Tetramethrin)	جيد	٢	عالي جدا
بيرميثرين (Permethrin)	فقير	٦٠	متوسط
ديكاميثرين (Decamethrin)	فقير	١٩٠٠	منخفض جدا
فنفاليرات (Fenvalerate)	مقبول	٣٨	منخفض

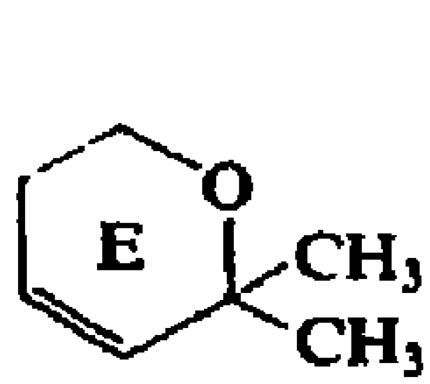
١-٣-الروتينويدات (Retnoids):

تشمل جزيئات السموم الروتينويدية كالروتينون (Rotenone) والمستخلص من نبات الدرس (Derris) التابع للعائلة البتولية (Leguminosae) على ١٣-٢٠% مادة فعالة بالنبات ككل وترتفع النسبة إلى ٤٠ % بالجذور.

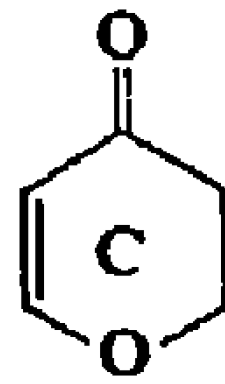


Rotenone

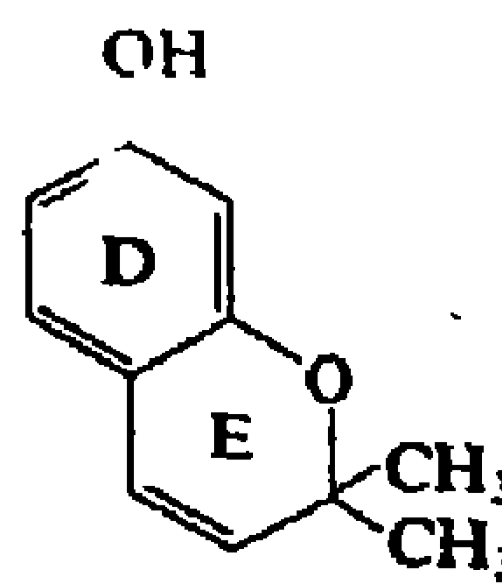
و الاسم العلمي لنبات الدرس هو *Derris elliptica* كما وجد فـــي أصنـــاف مماثلة في أمريكا الجنوبية (*Lonchocarpus*) و شرق أفريقيـــا (*Tephrosia*) و وجد أن له أكثر من ثلاثة عشـــرة مشـــتق أخـــر مثـــل المكـــون الرئيســـي التوكسيكارول ويوجد بنسبة تصل إلي ٦٠ % و كذلـــك الديجيوليـــن و لـــها تقريبا ربع سمية الروتينون بينما تصل نسبة السيوماترول إلـــي ١٥ % ولـــه سمية و نشاط إبادي ضعيف .



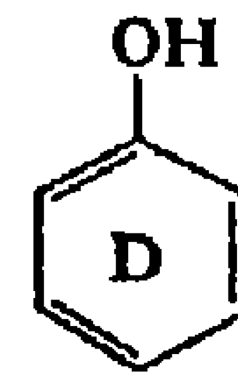
Deguelin



7,8-Dehydrorotenone



Toxicarol



Sumatrol

و يؤثر على تثبيط النظام الناقل للإليكترونات بالميتوكوندريـــا (mitochondria) وتثبيط أكسدة الجلوتامات وتثبيط التوصيل الكهربى بالأعصـــاب ولهذا تظهر أعراضها الحادة فى صورة إثارة (Excitation) ثـــم هبـــوط تـــام لنقص ضربات القلب فسكون فإرتخاء لنقص الأكســـيجين والســـكر بـــالدم (Hypoglycemia) نتيجة تثبيط لعملية التنفس ثم فقد التوازن العضلى وفشل فـــى التنفس والموت .

أما أعراضها المزمنة فتكون فى صورة تعفن لخلايا الكبد مع إرتشـــاح ليمفاوى حول الوريد البابى الليمفاوى مع اختناق و موت موضعي (تتكـــرز) بالمنطقة الوسطى للفصوص مع تليف كبيات الكلى وقنواتها وزيادة الدهـــون بالقناة الهضمية مكان إمتصاص جزيئات الروتينويد .

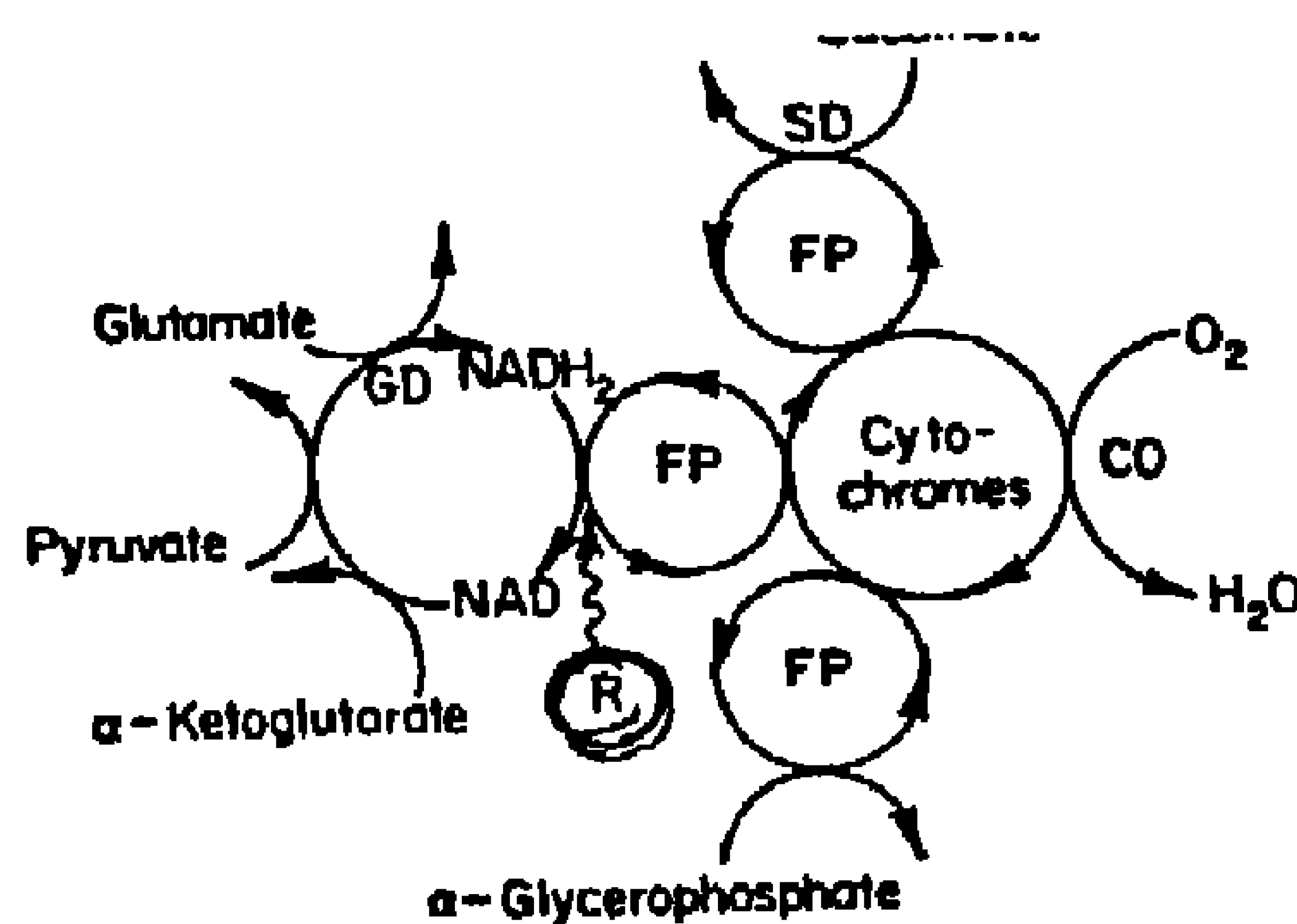
و الأعراض السابقة تكون نتيجة :

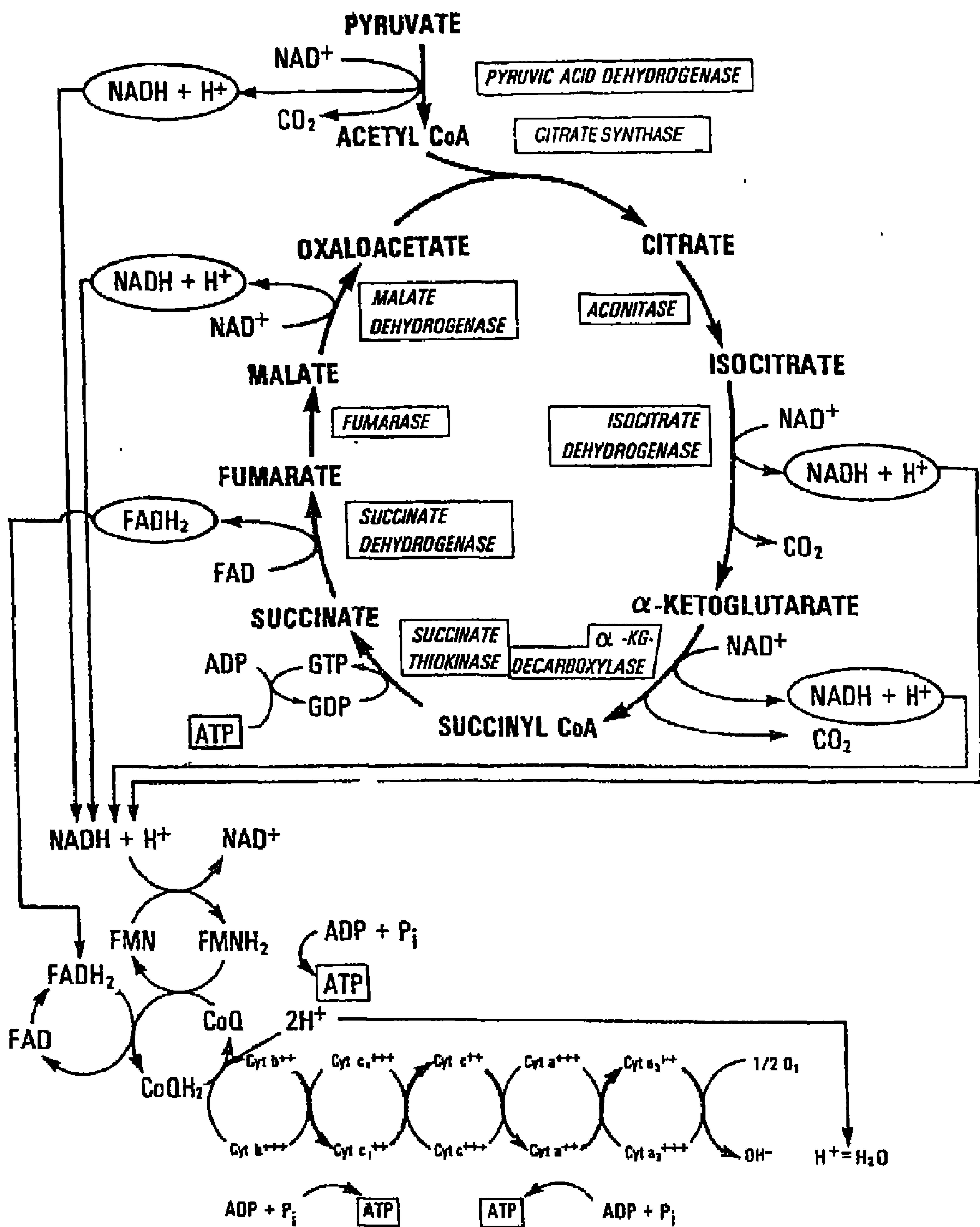
أ- تتدخل جزيئى الروتينون فى تخليق جزيئات الأدينوسين تراى فوســـفات (ATP) والمرتبط بعملية الأكسدة والاختزال و التى تكـــون نتيجتـــها فســـفرة جزيئات الأدينوسين داى فوسفات (ADP) وتحولها إلـــي أدينوســـين تـــراى فوسفات وكسر هذه السلسلة .

ب-تتأثر أكسدة السكسينات نتيجة تثبيط إنزيم السكسينيك أكسيديز وإنزيم السكسينيك ديهيدروجينيز و إنزيم الجلوتاميك ديهيدروجينيز الملامس لمسار أكسدة الجلوتاميك إلى ألفا - كيتوجلوتاريك .

ج-يؤثر على إنزيم السيتوكروم أكسيديز فيثبط أكسدة المرافق الإنزيمي ($NADH_2$) واختزال السيتوكروم (ب) فيمنع انفراد الأكسيجين أى أنها تعوق عملية الفسفرة التأكسيديه ، شكل رقم (١٨-٦) .

ويؤثر على مستوى درجة سمية جزيئات الروتينويد درجة أحجام جسيماتها : فالجسيمات التى تتروواح أقطارها بين ١٠٠ مش تكون الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD_{50}) هى ١٥٠ مللج/كج وترتفع الى ١٠٠٠ مللج/ كج مع الجسميات أو الحبيبات الخشنة الأكبر قطرا من السابقة (٦٠ مش) .

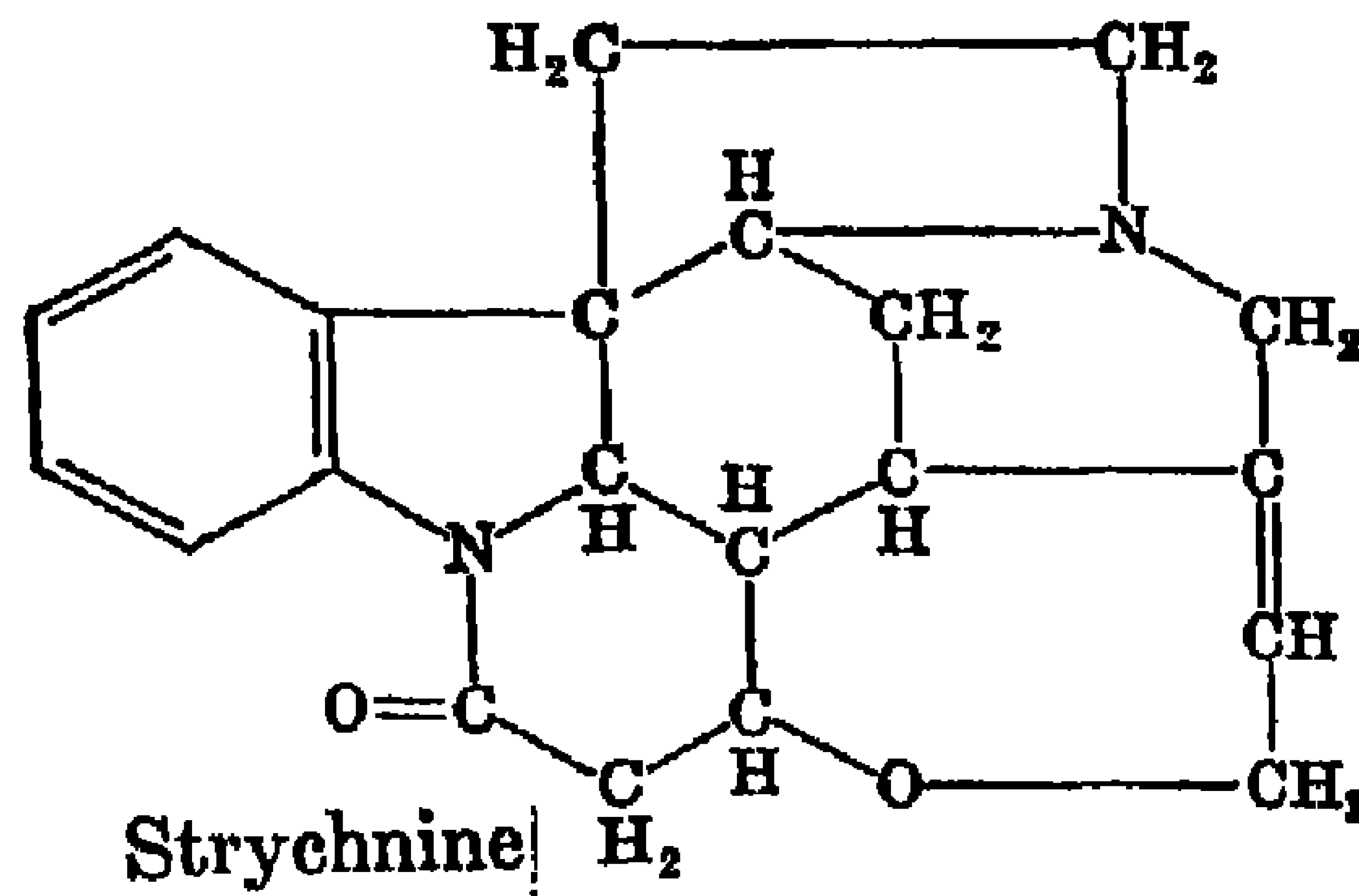




شكل رقم (٨١-٦): مكان إعاقة الروتينويدات للفسفرة التأكسيدية

١ – ٤–الإستركنين (Strychnine) :

يوجد ألكالويد الإستركنين في بذور نبات (*Strychnos nuxvomica*) وتبلغ نسبته بها ٣ % و يعد الإستركنين ألكالويد شديد السمية (Violent poison) حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم (LD_{50}) ٦ مللج / كج من وزن الجسم



Strychnine

٢–السموم الطبيعية البكتيرية والفطرية (Natural bacterial & Fungeal Toxins)

حيث تقوم البكتريا بإنتاج توكسينات (بروتينات) سامة مثل :

٢–١–بكتريا كلورستريدم (*Clostridium perfringes*):

ويعتقد أنها تولد غاز نتيجة نموها يؤدى بدوره إلي موت موضعي (تنكرز) .

٢–٢–بكتريا كلورستريدم (*Clostridium Tetani*) :

وتفرز توكسين بروتينى وزنه ٧٠٠٠٠ دالتون المسمى بأسم تيتانوس (Tetanos pasmen) و الذى يتحرك خلال عصب الخلية حتى يرتبط مع (gangliosides) فى ساق المخ أو الحبل الشوكى فيسد

مدخل تثبيط الشبك أو الخلايا العصبية المحركة الشوكية .

٢-٣-بكتريا كلورستريدم (Clostridium batulinum) :

وتنتج بروتين أكثر سمية يرتبط بطرف العصب القبل شبكى (Pre synaptic) للخلية الكولينية فتثبط إنفراد الأسيتيل كولين فيفقد وظيفة التوصيل العصبى .

وفعل هذا التوكسين على الجهاز العصبى الطرفى حرج .

٢-٤-قطر (Ergot fungus) :

و يفرز الكالويد يحتوى على حمض داى إيثيل أميد (Lysergic acid : LSD)

٢-٥-قطر عيش الغراب (Amanita):

وينتج سلسلة من البيتديدات الحلقية (Cyclicocta peptides) وتسمى بأسم (Amanitines) ولها تأثير سام متأخر عصبي على المخ الشوكي (Cerebrospinal) وربما تعزى لفعلها المتخصص على تثبيط إنزيم (RNA Polymerase) فيقتل الخلية .

وفى حالات التسمم البكتيرى يعطى الجلوبيولين المناعى - Immuno globulin) G) كمضاد للتسمم (Anti toxine) كعلاج يريح الأفعال الطرفية ولكن ربمـــا تتبقى بعض المتبقيات تؤدى لتخريب فى المخ خاصة توكسين البوتيولينيـــم (Botulinum) والتى تنفذ من العائق الدورى المخى(Blood Barrier Brain:BBB) .

٣-السموم الطبيعية الحيوانية (Natural Animal poisons):

وهذه النواتج الحيوانية غالبا ما تصاحب سموم الأفاعي (Snake Venoms) أو الزواحف (Reptiles) مثل *Gila monsters* ومن المهم أن ينوه أن هذه السموم ذات مكونات لها فعل عصبي سام (Neuro toxins) كما بأنواع سمك globe و Puffer و التي يمكنها حقن السم أثناء الإلهام أو القذف به في عدة اتجاهات .

كذلك السم الرباعي (Tetrado toxin) الموجود بكبد ومبايض بعض الأسماك والمثبط لقنوات الصوديوم بأغشية الخلايا العصبية .

أيضا توكسين (Nereis toxin) وهي مركبات سامة معزولة من الديدان البحرية *Lumbriconereis Heteropoda* حيث تلعب دورها على المستقبلات انيكوتينية و المسكرنية .

أما السموم العصبية الكامنة (Potent neurtoxin) و التي تحتويها إفرازات الجلد مثل سم الضفادع الموجود بجلدها (Phyllobates auratancia) والمسمى بسم مقدمة السهام (Colombian arow) وهو سم إسترويدي قاعدي وكلها لها تأثيرات عصبية .

الباب التاسع عشر

التسمم الوظيفي

التسمم الوظيفي (Functional toxicity) :

ينشأ التلف (Damage) و الذي يحدث في أحاسيس البصر والسمع و اللمس نتيجة اختفاء مادة الميلين (Demyleination) من محاور الخلايا العصبية أو لحدوث التهاب للنهايات العصبية الطرفية أو لضمور الأعصاب بالطبقات القشرية بمناطق استقبال الإحساس كالعمى الناتج عن تلف القشرة رغم سلامة باقي مسار الإحساس .

فالتسمم بالرصاص أو بإحدى مركبات الزئبق العضوية خاصة للأطفال يؤدى لتلف واضح بالسمع والبصر ويصاحبها رعشة وزيادة في الحساسية في حاسة اللمس .

كما أن حدوث اضطراب في عملية التعليم والذاكرة يكون نتيجة تلف القشرة المخية (Cerebral cortex) و الهيبوكامبيس (Hippocampus : H_2) و الاجسام الثديية (Mammillary bodies) و التي وظيفتها تكوين الرموز .

كما أن حدوث اضطراب فى الشهوة والتناسل والتنفس يكون نتيجة تلف النخاع (Medulla) و الهيبوكامبيس و التي وظيفتها التوافق الحركى و الحسى (Sensory & motor integration)

أيضا حدوث اضطراب فى الحركة والنشاط وعدم توافقهما يكون نتيجة تلف بالجهاز الهرمونى الحركى والعقد القاعدية بالمخ و التى وظيفتها الحركات اللاإدارية والإدارية

أما حدوث عدم الثبات العاطفى (Emotional instability) والانحرافات الجنسية يكون نتيجة تلف الفص الليمباوى (Limbic lobe) ووظيفة التطرف العاطفى .

التكامل الحسى والحركى (Sensory & motor integration):

أظهرت الدراسات التوكسيكولوجية وجود ارتباط بين زمن الفعل و البطئ فيه مع حجم إصابة المخ بل والضمور القشرى (Cortex atrophy) العام والمقاس بتضخم البطينات المخية المرتبطة بتدهور الأداء الحسي البصرى و الحركى .

فلوحظ أن أملاح الرصاص غير العضوية وكذلــــك أمــــلاح الفوســـفور العضوية كالتراى أورثو فوسفات (Tri ortho Phosphate) والمسببة لاضطـــراب حسى و حركى حيث أن التلف الحسى وحده يمكن وأن يؤثر علـــى الوظيفـــة الحركية .

وتستخدم الطرق الفعالة لمعرفة مدى التلف بالإحساس البصري والســـمعي كأساليب أداء سهله للتكيف تتطلب التمييز بشدة بين الضوء والنغمـــــة كذلـــك تستخدم اختبارات الوظائف الحركية لتقييم الجهاز الحركى حيـــــث أن قيـــاس الوظائف الحسية يعتمد على الحركة كذلك تستخدم طرق إختبـــــار الإثـــارة و الإحساس عن طريق رد الفعل وما يتبعه من ردود فعل حسية وحركية .

وتفقد الوظيفة الحركية يفقد الميلين أو نتيجة تلـــف الخلايـــا العصبيـــة أو كلاهما و ذلك نتيجة الاختلال أو نتيجة فقد الوظيفة الحركية بالإضافة لوجـــود مواد تسبب اختلال عصبي مزدوج حسي و حركي . فتـــؤدي مـــادة أيســـو نيكوتين هيدرازيد إلي فقد الميلين من الألياف العصبية الحركية ثم ضعـــف أو شلل بالعضلات فى حالة تلف ذيل الخليـــــة العصبيــــة أو التـــهاب أعصــــاب العضلات الإرادية وتنشأ عدم استقامة الخطوة (Ataxia) من ضعف العضلات أما عدم توازن الحركة و المشى فينشأ من تلف التوافق الحركـــــى البصـــرى دون إصابة أطراف الأعصاب .

وتعتمد طرق الاختبارات الوظيفية للأداء الوظيفى العضلى العصبى علــــى الطرق الفسيولوجية لتسجيل سرعة التوصيل وطاقة جهد الأعصاب الطرفيــــة ، حيث ثبت عدم دقة الاختبارات بســـرعة التوصيـــل للكشـــف عـــن تلـــف الأعصاب الطرفية فليست كل ذيول خلايا الأعصاب تتلف فى نفـــس الوقـــت بالتعرض لجزيئات سموم معينة و بالتالى فالسليم منها يعمل توصيل الحركـــــة عاديا فى حين تكون هنا طاقة الجهد الكامنة المركبة (مجمـــــوع المنحنيـــات الناشئة عن طاقة الجهد الكامنة للألياف الموصلة أكثر حساسية) .

الوظائف المدموجة (Integrative Functional) :

يعد التعليم باستخدام الإحساس بالتكيف صفة مشتركة لوظــــائف الجــــهاز العصبى المركزى واختبارها يعكس التلف خاصة عندما تنهار مقدرة الجهاز العصبى على التكيف .

١-تكوين الرموز (Sympol Formation) :

تعد طرق قياس الذاكرة والتعليم فى حدود الحس بتكامل المعلومات عن طريق الرموز طرق قيمة لتقدير التأثيرات السامة للمركبات ، فعندما تكون الذاكرة أو التعليم أو الاثنين معا يكون التلف الوظيفى هنا ضجر وارتباك أو تشويش (Confusional state) حيث تستخدم طريقة (Maz) للكشف عن إعاقة الذاكرة والمقدرة على التعليم لوجود علاقة بين حجم الإصابة ومدى العيب الحادث بالسلوك وهى نظام من الطرق المركبة والمتقاطعة لقياس الذكاء والتحقق من مدى التعليم والإخفاق بها يكون بسبب تلف عضوي بالمخ لتعرضه للسموم.

أما إصابة الذاكرة فتكون الإصابة مزدوجة بناحيتي المخ و الهيبوكامبيس الخاص بالقدرة العادية على وجود ذاكرة سريعة مع نسيان متدرج يدل علي تغير فى الهيبوكامبيس فالمسار التكاملى للذاكرة يتضمن الهيبوكامبيس و الفورنيكس و الهيبوثالاس والجسم الندبي والوصلة الندية الثالاسية والضمور القشرى .

٢-الأداء الحسي الحركي (Sensory motor Integration) :

حيث توجد علاقة بينهما وبين التلف المخي فأول أكسيد الكربون يسبب تلف و ظيفى في المخ . و يفيد في ذلك قياس زمن رد الفعل (إختبار تجنب مكوك الصندوق) و قياس الأداء (علي قضيب دوار أو بذل قوة ثابتة علي رافعة) .

فعند التعرض للزئبق بصورة مزمنة يحدث إختلال في تنظيم الغذاء و الطاقة وهي دلالة مبكرة للتأثير الأولي علي أي من الأعضاء الكبرى سيتأثر بالجهاز العصبي .

٣-الإستجابة العاطفية (Emotional response) :

الإثارة و التشنجات الناشئة عن تأثر الجهاز اللمباوي (الهيبوكامبيس) و المتحكم في السلوك العاطفي خاصة مع التعرض المزمن للزئبق و التي تكون

في صورة هياج (erethism) و خوف و قلق و رعشة و سيولة اللعاب أو عنـــد التعرض الحاد إلي أول أكسيد الكربون و الذي يؤدي إلــــي فقــد الذاكـــرة و اكتئاب و عدم ثبات عاطفي (Emotional instability) خاصة في فترة مــا بعــد الأنوكسيا ، أيضا أدي تعرض الفئران الغير كاملة النمو إلي الرصاص إلـــي تغير سلوكها وعدوانيتها .

المصطلحـــــــــات

(A)

abasia	عدم القدرة على المشى
abdomen	بطن - جوف
ablactation	الفطام
abnormal living embryo	الجنين الحى المشوه
abscess	خراج
absorption	الامتصاص
acaricidal action	الفعل الابادى ضد الاكاروسات
acaricide	مبيد أكاروس
acceleration of maturation	اسراع الخراج
acceptable daily intake (ADI)	الحد اليومى المسموح بتناوله
acceptable daily intake for man (ADI)	الحد اليومى المسموح للانسان بتناوله
accidental residue	المخلفات العرضية
acetamide	الأسيتاميد
acidophile	محب للحموضة
acidosis	الحامضى (الحموضة)
acting site	موضع التأثير
actinomyces	الاكتينوميسيس
activated carbon	الكربون المنشط
activation	تنشيط
active ingerdient(a.i.)	مادة فعالة
acute ingestion	التسمم الحاد عن طريق الفم
acute intoxication	التسمم الحاد
acute necrosis	الضرر الموضعى الحاد
acute poisoning	التسمم الحاد
aggergation	التجمع
agony	الم مبرح (حاد)
A/G ratio albumin / globulin ratio	نسبة الالبيومين للجلوبيولين
agricultural chemicals	الكيماويات الزراعية
air pollution	تلوث الهواء
alimental canal	القناة الغذائية
alkaline phosphatase	الفوسفاتيز القلوى
allergic infammattion	تأجج الحساسية
allergec reaction test	اختبار قياس الحساسية
allergec test	اختبار الحساسية
analogue	مماثل
anasarca	استسقاء عام
anatoxin	غير سام
anemia	فقر الدم
anethesia	فقدان الحس - تخدير
anesthetize	يخدر
anorexia	فقد الشهية
antagonism	التضاد
anthrax	مرض الجمرة الخبيثة
antibiotic	مضاد حيوى
antibody	الجسم المضاد
antidote	ترياق
antigen	مولد المضاد
antitoxin	مضاد للسم
anus	الشرج
applicable concentration	التركيز المستخدم
application dosage	الجرعة المستخدمة

acute toxicity	السمية الحادة
adaptability	التكيف
additive	اضافى
adenoma	ورم غدى
adenitis	التهاب الغدة اللمفية
adipose tissue	نسيج دهنى
adipositas cordis	التهاب النسيج الدهنى
adrenal cortex	قشرة الكلية
adrenal gland	غدة فوق الكلية
adult	بالغ
aerobic	هوائى
agglomerate	التكتل
aromatic ring	حلقة عطرية
arteriosclerosis	تصلب الشرايين
artery	شريان
asthma	داء الربو
ataxia	الهزع - التخلج
atony	وهن - ضعف
atrophy	الضمور
atropine	الاتروبين (مضاد التشنج)
autointoxication	تسمم ذاتى
autonomic nervous system function	الوظيفة اللا ارادية للجهاز العصبى
autopsy	تشريح الجثة

(B)

bacteriostatic action	كبح نمو البكتيريا دون قتلها
behavior pattren	نمط السلوك
bile	الصفراء
bilirubin	البيليروبين
bio-active compound	مركب ذو نشاط حيوى
bioassay	
biochemical examination	الفحص الحيوى الكيماوى
biodegradation	الانهيار الحيوى
biological activity	النشاط الحيوى
biological assay method	طريقة التقييم الحيوى
biological breakdown	الهدم الحيوى
biological concentration	التركيز الحيوى
biological magnification	التضخم الحيوى
bioasynthesis	التخليق الحيوى
biosy	استئصال نسيج من الجسد الحي للفحص المجهرى
biotic potential	الاقتدار الحيوى
birth rate	معدل الولادة
bladder	المثانة
bleeding	الادماء - الانزاف
boold urea nitrogen (BUN)	نتروجين يوريا الدم
blotch	
body weight increase	زيادة وزن الجسم
bone marrow	نخاع العظام
bradycardia	بطء القلب
brain	المخ
brain stem	ساق المخ
breakdown	التحطم
bronchitis	الالتهاب الشعبى
bronchus	شعبة القصبة الهوائية
bulla	بثرة
by-product	المنتج الثانوى

(C)

caecum	المصران الاعور
canser	السرطان
carbamate insecticide	مبيد كارباماتى
carbohydrate metabolism	تمثيل الكربوهيدرات
carcinogenesis	تكوين السرطان
carcinogenisity	محدث للسرطان (المسرطنة)
carcinogens	مواد محدثة للسرطان (مسرطنة)
carrier	مادة حاملة
caucative agent	عامل مسبب
cell infiltration	ترشيح خلوى (ترشح ، نضح)
central nervous function	وظيفة عصبية مركزية
central nervous system	الجهاز العصبى المركزى
cerebrum (cerebral)	المخ
cerebrum abscess	خراج فى المخ
cerebellun (cerebellar)	المخيخ
chmical decomposition	التحلل الكيماوى
chemical injury	الضرر الكيماوى
cholesterol	كوليستيرول
cholinesterase	انزيم الكولين استريز
chronic intoxication	تسمم مزمن
chronic boisoning	التسمم المزمن
chronic toxicity	السمية المزمنة
cilia	أهداب
ciliary body	جسم هدبى
cirrhosis of the liver	التليف الكبدى
classification	تقسيم - تصنيف
clinical symptom	الاعراض المرضية التشخيصية
colon	القولون
coma	غيبوبة
conditional acceptable daily intake	الحد اليومى المشروط المسموح بتناولة
congestion	احتقان
conjugation	الاقتران
constipation	الامساك
contact toxicity	السمية اللامسة
convulsive seizure	نوبة تشنجية
convulsive seizure	نوبة تشنجية
corrosion	تآكل
corrosive poison	سم يحدث التآكل
cortex	القشرة - اللحاء
critical period	الفترة الحرجة
cross sensitivity	الحساسية المشتركة
curative effect	التأثير العلاجى
cyanosis	ازرقاق البشرة
cust	حوصلة

(D)

dead embryo	الجنين الميت
decarboxylation	فقد مجموعة الكربوكسيل
decomposition	التحلل
decomposition product	نتائج التحلل
defecation	تصفية
degeneration	انحلال - فساد
diffusion	الانتشار
diffusion coefficient	معامل الانتشار
digestive canal	القناة الهضمية
digestive system	الجهاز الهضمى
diluent	مادة جافة
dilution	تخفيف

degradation	انهيار
degradation product	ناتج الانهيار
degradative pathway	مسار الانهيار
delayed action	الفعل المتأخر
deposit	الراسب - المادة المتخلفة
deposit distribution	توزيع الراسب
deposit efficiency	كفاءة الاستقرار للرواسب
deposition	الاستقرار
deposit ratio	معدل الترسيب
depression	خفض - هبوط
derivative	مشتق - مادة ثانوية
desorption	الانفراد
detoxcation	فقد السمية
detoxcation method	طريقة ازالة السمية
detoxcation therapy	علاج ازالة السمية
diabetes mellitus	داء البول السكرى
diagnosis	التشخيص
diarrhea	الاسهال
diencephalon	الدماغ المتوسط
dilution ratio	معدل التخفيف
dissociation factor	عامل التفكك
distribution	توزيع
disturbances of function	اضطرابات وظيفية
dizziness	دوار - دوخة
donator	مانح
dosage	تجريع
dosage-mortality curve	منحنى علاقة الموت بالجرعة
dosage-response curve	منحنى الاستجابة مع الجرعة
dose	الجرعة
driveling	سيولة اللعاب
duodenum	المعى الاثنى عشر
duea mater	الأم الجافية
duration of exposure	دوام مدة التعريض
dyspepsia	سوء الهضم
dysphagia	عسر البلع
dyspnea	عسر التنفس

(E)

ecosystem	النظام البيئى
edema	الاستسقاء
electric charge	شحنة كهربية
electro-encephalogram(EEG)	صورة كهربية للدماغ
electron transport system	نظام نقل الالكترونات
electrophoresis	الهجرة الكهربية
elimination	ازالة
elution	ازاحة - تحريك
endbain	الدماغ الانتهائى
endocrine gland	الغدة الصماء
epithelium	النسيج المبطن (الطلائى)
epoxidation	فوق الاكسدة
erosion	تاكل
erythrocyte	الكرية الحمراء
esophagus	المرىء
esterase	استريز (انزيمات تحلل الاسترات)
estimated dose	الجرعة المستنتجة
rxciting cause	سبب الهياج
exctera	مبرزات الجسم (العرق - البول)
exotoxin	سم خارجى
external residue	المخلفات الخارجية

endotoxin سم داخلي المنشأ
environmenral poisoning التسمم البيئي
environmenral contaimination (Pollution) التلوث البيئي
enzyme system النظام الانزيمي
eosinocyte خلايا قابلة للصبغ بالايوسين

external symptom الاعراض الخارجية
extraction الاستخلاص
extremerly poisonous substance مادة في غاية السمية
extremity أقصى درجات الحالة
extrinsic factor عامل خارجي - عامل عارضي

(F)

fatal dose جرعة مميتة
fatty degeneration تحلل الدهون
fatty liver كبد دهني (المتدهن)
faouna مجموعة الكائنات الحية
female انثى
fibrinous ليفي
fibroma الورم الليفي
fibrosis التليف

final body weight وزن الجسم النهائي
foamy رغوي
food chain بزري
food consumption السلسة الغذائية
food intake الغذاء المتناول
forced ingestion هضم اضطراري
fraction كسرة - جزء
fungicidal action الفعل ضد الفطريات

(G)

gall صفراء
gall bladder الحوصلة الصفراوية
gastric irrigation الغسيل المعدي
gastric lavage غسيل معدي
gastritis التهاب المعدة
gastrointestinal معد معوي
general action الفعل العام
gultamic oxaloacetic transaminase (GOT) جلوتاميك أو كسالو أستيك ترانس أمينيز

gultamic pyruvic transaminase (GPT) جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز
glycogen جليكوجين
granulocyte خلية حبيبية
granuloma الورم الحبيبي
gray matter المادة الرمادية
gross examination فحص شامل
guinea - pig خنزير غينيا

(H)

haemolysis تحلل كرات الدم
haif-life interval نصف فترة الحياة
hamstar الهمستر (حيوان من القوارض)
headache الصداع

hydrophilic-lipophil balance التوازن المائي الدهني
hydrophilic property صفات حب الماء
htdrophobic property صفات حب الدهون

heart	قلب
hematocrit (HCT)	راسب دموى (هيما توكريت) (محتويات خلوية فى الدم)
hematological finding	نتيجة مكونات الدم
hemoglobin	هيموجلوبين - خضاب الدم
hemolysis	انحلال الدم - زوال الخضاب
hemorrhage	نزف دموى
hepatic function	وظيفة كبدية
hepatitis	التهاب كبدى
hormone	هورمون
hydrolysate	منحل بالماء (هيدروليزات)
hydrolysis	التحلل المائى
hydroxylation	الهيدروكسلة
hydroxy group	مجموعة الايدروكسيل
hyperemia	احتقان
hyperergy	فرط الحساسية
hyperplasia	فرط التكون - فرط الاستعاخ
hypersensitiveness	فرط الحساسية
hypertention	فرط التوتر
hypertrophy	فرط - تضخم
hypoergy	ضعف التجاوب
hypofunction	ضعف النشاط
hypoglycemic state	حالة نقص سكر الدم
hypotension	انخفاض ضغط الدم

(I)

icterus	يرقان - صفار
identification	تعريف
ileum	اللفائفى
immunity	مناعة
inactivation	تعطيل النشاط
incidence	حدوث - ورود
inert	خامل
infilrate	يرشح - رشاحة
ingestion	ابتلاع
inhibition	تثبيط
injection	حقن
innocuous	عديم الاذى
inorganic pesticide	مبيد غير عضوى
in situ	فى موضعة
insulin	انسولين
intermediate metabolite	ناتج تمثيل وسيط
internal residue	بقايا داخلية
intestinal flora	كائنات المعى النباتية
intestine	معى
intoxication	انسمام- زيادة السمية
intrinsic factor	عامل داخلى
inversion	انقلاب
invertebrate	لا فقارى
in vitro	خارج الانسجة الحية (فى الانابيب)
in nitro metabolic activation assay	تقدير النشاط التمثيلى خارج الجسم
in vivo	فى الجسم الحى
ionophores	استشراد أيونى
irritable	قابل للتنبية (للاثارة)
isolation	عزل
isomer	مشابه
isozyme	شبيه الانزيم

(J)

jaundice	يرقان
joint action	الفعل المشترك

(K)

keratin	كيراتين - مادة قرنية
kidney	كلية
kidney damage	تلف الكلية

(L)

laboratory test اختبار معملى
lacrimation تدمع
large intestine المعى الغليظ
larynx الحنجرة
latent poisoning تسمم متأخر
LDH=latic dehydrogenase
لاكتيك ديهيدوروجينيز
leakage التسرب
lesion ضرر
lethal concentration تركيز قاتل
lethal dosage جرعة قاتلة
lethal dose 50 (LD 50)
الجرعة النصفية القاتلة (ج.ق)

lethal synthesis تخليق مميت
leucocyte الكرية البيضاء
leukemia لوكيميا - ابيضاض الدم
leukopenia نقص كريات الدم البيضاء
life cycle دورة الحياة
life-span toxicity study دراسة السمية مدى الحياة
lipid tissue نسيج دهنى
lipophilic property صفات الحب للدهون
liver الكبد
liver cirrhosis تليف الكبد
local action الفعل الموضعى
long-term toxicity test سمية طويلة الامد
lumbar قطنى

(M)

main cause المسبب الرئيسى
main effect التأثير الرئيسى
male ذكر
malformation تشوه
malignancy ورم خبيث
mammal ثد ييى
maximal dose الجرعة القصوى
maximum allowable concentration (MAC)
أقصى تركيز مسموح به
maximum no-effect level (MNL)
أقصى مستوى عديم الاثر
maximum safety level أقصى حد أمان
maximum tolerated dose
أقصى جرعة يمكن تحملها
mediastinum المنصف
medulla النخاع (اللب)
medulla oblongata النخاع المستطيل
medulla spinalis النخاع الشوكى
medura النخاع
medura oblongata النخاع المستطيل
membrane damage تحطيم الغشاء
mesentry المساريقا

methylation المعالجة بالميثيل -الميثلة
micelle تجمعات جزيئية (المسيل)
microsome ميكروسوم
midbrain الدماغ المتوسط
mild case حالة معتدلة (غير حادة)
minimum detectable amount
أقل كمية يمكن تقديرها
minimum inhibitory concentration (MIC)
أقل تركيز يحدث تثبيط
minimumtoxic level أقل مستوى سام
miosis انقسام منصف
mitochondria ميتوكوندريا (الحبيبات الخيطية)
mixture مخلوط
mode of action طريقة أو كيفية الفعل
moderate case حالة متوسطة
molecular weight الوزن الجزيئى
monkey قرد
mortality موت
motility حركة
motoric paralysis شلل حركى
mouse فأر
mucosa الغشاء المخاطى

mesoderm	الطبقة المتوسطة
mesentery	المساريقا
metabolic product	ناتج ايضى (ناتج تمثيلى
metabolism	التمثيل (الايض)
metabolite	ناتج تمثيل
metaplasia	التبدل الكامل (التنسب)
mucous membrane	الغشاء المخاطى
mutagenesis	التبدل الخلقى -تكوين الطفرات
mutagenic	مسبب التحول الخلقى - طفرى
mutation frequency	مرات التحول
mycoplasma	ميكوبلازما

(N)

nausea	غثيان - دوار
nerosis	موت موضعى - التنكرز
necropsy = autopsy	تشريح الجثة بعد الوفاة
necropsy finding	نتيجة تشريح الجثة
neoplasm	ورم
nervous system	الجهاز العصبى
neutocyte	خلية متعادلة
no effect level	المستى عديم الاثر
noxious gass	غاز ضار بالصحة
nucleophilic reaction	تفاعل محبب للنواة
nuisance threshold	حد الازعاج
numb libs	فاقد الحس

(O)

oral adminstration	المعاملة عن طريق الفم
oral toxicity	السمية عن طريق الفم (التعاطى)
organ affinity	التوافق العضوى
ostiole	فتحة - ثغرة
ostium	الفتيحة
outbreak	انفجار (اصابة شديدة)
oxidation	الاكسدة
oxident	مادة مؤكسدة
ozonosphere	الطبقة الاوزونية

(P)

palpitation	خفقان القلب بسرعة
pancreas	بنكرياس
pancreatitis	التهاب البنكرياس
paralysis	شلل
[parasecretion	فرط الافراز
parasympathetic nervuos system	الجهاز العصبى البارسمبثاوى
parsympathetic nervous system	الجهاز العصبى البارسمبثاوى
parenchyma	البرنشيمة - النسيج الحشوى
parent compound	مركب اساسى
paresthesia	تشويش الحس
pylorus	فتحة البواب
phenosulfonphthalein excretion (PSP)	اخراج الفينول سلفونفثالين
photolysis	انحلال بالضوء
photoreduction	اختزال ضوئى
photosynthssis	تخليق أو بناء ضوئى
physiological active substance	ماده نشطه فسيولوجيا
pia mater	الأم الحنون
pinocytosis	التقلم
pituitary	نخامى
plasma	البلازما

pathological finding الظواهر المرضية
pathological physiology فسيولوجيا الامراض
penetration نفاذية
periodicity دورية
period of half decay نصف فترة الفساد
peripheral vervous system
الجهاز العصبى الطرفى
peritoneal cavity التجويف البريتونى
peritoneum البريتون
peritonitis التهاب البريتون
permissible level الحد المسموح به
pesticide pollution التلوث بالمبيدات
pesticide poisoning التسمم بالمبيدات
pesticide residue مخلفات المبيدات
phagocytosis ابتلاع - بلعمة
pharmacological acion الفعل الدوائى
pharynx البلعوم
phenobarbital الفينوباربيتال
phenolsulfonphthalein excretion (PSP)
اخراج الفينول سلفونالين
prolonged action الفعل طويل الأثر
protoplasmic poison سم بروتوبلازمى

poison سم
poisoning from agricultural chemicals
التسمم من الكيه يماويات الز
poisoning mechanism ميكانيكية التسمم
poisonous substance ماده مسممه
pollution تلوث
portalvein وريد بابى
potentiated toxicity سميه كامنه
pregnancy rate معدل الحمل-(الحبل)
pregnancy term نوع الحمل
pregnant حامل-حبلى
premature beat دقه غير كامله
prenatal method طريقه قبل الولاده
prevenive effect تأثير وقائى
primary shock صدمة أولية
primer effect تأثير أولى
probabl safe hntake for man (PSI)
حد الأمان المحتمل عن طريق التناول مع الطعام
proctitis التهاب المستقيم
proliferation تشعب-(تكاثر)-تزايد
prostste غدة البروستاتا
purity نقاوه

(Q)

quadriradial رباعي الأقطار

quick action الفعل السريع

(R)

rabbit أرنب
recommended conectra-tion التركيز الموصى به
rectum المستقيم
redness احمرار
remedy علاج أو (دواء)
reproducibility تكرار حدوث
الظاهره تحت نفس الظروف
residual toxicity سمية المخلفات
RL50 =median residue-life نصف فترة البقاء

rapid action الفعل السريع
recvery استرجاع
red blood cell(RBC) كرية دمويه حمراء
repead application معامله متكرره
residual effectiveness الفاعليه الباقيه للمخلفات
residue مخلفات
refgex فعل انعكاسى
reversible معكوس(مقلوب)
rhesus monkey قرد هندى صغير الذيل

(S)

safety evaluation تقييم الأمان
safety margin حد الأمان
salivation الريالة (اللعاب)
scoliosis الجنف (الزور)
secretion افراز
secure toxic level حد السمية الآمن
sensitivity حساسيه
serous مصلي القوام
shape شكل
short-trem toxicity test اختبار السمية على المدى القصير
significant difference اختلاف معنوى
sinuses جيوب
size حجم
skin الجلد
slow action فعل بطئ
smooth muscle عضله ناعمه(ملساء)
solubilization الذوبانيه
solvent مذيب
species difference اختلاف الأنواع
species antagonist مضاد متخصص
sphincter العضلة العاصرة
spinal cord الحبل الشوكى
splenitis التهاب الطحال
sputum بصاق
stability ثبات
starvation تجويع(الجوع)
steric hindrance اعاقه تأثيريه(فراغيه)
stomach معده
strain سلاله
stroma السدى (نسيج ضام)
sub-actue toxicity سميه تحت حاده
subcutaneous injection(s.c.) حقن تحت الجلد
surface active agent ماده ذات نشاط سطحى
survival time فترة البقاء
susceptibility الحساسيه
synapse اتصال
synergism تنشيط
systemic action الفعل الجهازى
systemic effect التأثير الجهازى

safety factor عامل الأمان
salivary gland الغده اللعابيه
sclerosis تصلب الأنسجه
screening فحص جماعى(اختبارات للتمييزو المة
selective absorption الامتصاص الاختيارى
selective toxicity سمية اختيارية (متخصصة)
sensitization استحساس
serum مصل
side-effect تأثير جانبى
single active ingredient ماده فعاله مفرده
sit of action مكان التأثير
skeletal muscle عضله هيكليه
skin irritation هياج الجلد
small intestine المعى الأوسط
solubility الذوبان
solution محلول
somatic nervous system الجهاز العصبى البدنى
specific activity النشاط المتخصص
specified poisonous substance ماده ذات سميه متخصصه
spleen الطحال
spontaneous revertant ارتداد لحظى
standard substance ماده قياسيه
stasis الركود الدموى أو المعوى
stimulation تنبيه(تحفيز)
stomach poison سم معدوى
stripping=extracting operation عملية الاستخلاص
structure-selective toxicity السميه الاختياريه وعلاقتها بالتركيب الكيماوى
sub-chronic toxicity سميه تحت مزمنه
substrate مادة تفاعل
surface tension الجذب السطحى
surviving animal حيوان حى
swelling انتفاخ
syndrome التزامن (ظهور اعراض مرضيه فى اى وقت)
synergist ماده منشطه
systemic insecticide مبيد حشرى جهازى

(T)

target organ — هدف
temporary acceptable — الحد اليومى المؤقت
temporary action — الفعل اليومى
teraogenic — مادة محدثة للتشوهات الخلقية
teraogenicity — ظاهرة التشوهات الخلقية (المسخية
terminal body weight — وزن الجسم النهائى
terminal residue — كمية المخلفات النهائية
test substence — مادة اختبار
therapeutical — علاجى (دوائى)
therapeutic effect — تأثير علاجى
thrombocyte — خلية التجلط
thrombosis — تجلط
thymus — الغدة الصعترية الصماء (التيموسية
thyriod — درقى
thyriod gland — الغدة الدرقية
time-mortality curve — منحنى العلاقة بين الموت والوقت
tolerance — التحمل
tolerance of pesticide residue — تحمل مخلفات المبيدات
tolerance level — مستوى التحمل
tonic and clonic convulsion — تشنجات توترية وارتجاجية
tonus — توتر
toxicant — سم
toxic dose — جرعة سامة
toxic group — مجموعة سامة
toxicity — السمية
toxicology — علم دراسة السموم
toxic symptom — أعراض التسمم
toxin — سم (توكسين)
toxoid — توكسيد (سم قوى)
transduction — الانتقال العارض
transformation — تحول
transport — ينتقل
tremor — ارتعاش (ارتجاف)
tumor — ورم

(U)

ulcer — قرحة
ulcerous perforation — قرحة ثاقبة
ultraviolet light — الاشعة فوق البنفسجية
ultimate carcinogen — المسبب النهائى للسرطان
unintentional residue — مخلفات عرضية
untoward effect — تأثير معاكس
urobilinogen — مكون الصفراوين

(V)

vacuolation — تجوف (تكوين فجوات)
vegetative nervous system — جهاز عصبى لا ارادى
vein — وريد
visual cortex — قشرة بصرية
vena cava — الوريد الاجوف
vesicle — حويصلة
vital reaction — تفاعل حيوى
volatility — تطاير
vomiting — تقيؤ

(W)

warm-blood animal	حيوان من ذوات الدم الحار
water pollutant pesticide	مبيد ملوث للماء
water pollution	تلوث الماء
wettability	القابلية للبلل
wetting agent	مادة مبللة
white blood cell	كرية دموية بيضاء
white matter	المادة البيضاء

(Z)

zero tolerance	صفر الأمان

المراجع

المراجع العربية

الملوثات البيئية و السموم دار الفجر للنشر والتوزيع
الديناميكية و إستجابة الجهاز الهضمي لها
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي

ديناميكية السموم والملوثات البيئية دار الفجر للنشر والتوزيع
و إستجابة الجهاز التنفسي والدوري لها
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي

REFERENCES

Brown, Vernon K.(1988) Acute and Sub acute Toxicology. Edward Arnold, London, v+125 Pages.

Burck, K.T.Liu and J.W. Larrick.(1988):Oncogenes, an Introduction to the Concept of Carcinogenes. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg.

Casarett and Doull's (1996): Toxicology : The Basic Science of Poisons,4th Edition. Pergmon Press, New York XIII v+1033 pages

Casida, J.E. (1963) Mode of Action of Carbamates. Ann Rev. Entomol, 8,39-58.

Cohen, M.G. (Ed). (1986): Target Organ Toxicity Vol. I and II CRC Press Inc. Boca Raton, Florida.

Cooper, C.S. and P.L.Grover (Eds)1990: Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis (Vols I & II).Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

Cremlyn ,R.(1979) : Pesticides ,Preparation , and Mode of Action . John Wiely and Sons Chichester. New York. Brisbone. Toronto.

Du Bois, K.P. and Geiling, E.M.K. (1959) Text book of Toxicology. Oxford University Press, Oxford, 302 PP.

Doll,R. and R. Peto.(1981): The causes of cancer. Oxford University Press, New York.

Edwards, C.A.(1973) Persistent Pesticides in the
Environment, CBC Press. London, 170 PP.

Fest C. and Schmidt ,K.J. (1973) : The Chemistry of
Organophosphorus Pesticides ,
Reactivity , Synthesis , Mode of
Action ,Toxicology
Springer-Verlag New York Heidelberg
Berlin.

Pathology Glaister, J.R. (1986): Principles of Toxicological
Taylor and Francis London/Philadelphia.

Haley, T.J. and W.O. Berndt (Eds). (1987): Handbook of
Toxicology. Hemisphere, Washington, D.C.

Hammett, L.P. (1970): Physical Organic Chemistry,
Mc Graw-Hill, New York.

Hansch, C. and A.Leo. (1979): Substituent Constants for
Correlation Analysis in Chemistry and
Biology. Wiley, New York.

Hathcock, J.N.(1982) Nutrional toxicology.
Academic Press, New York.

Halery, T.J. and Berndt, W.O. (1987) Handbook of
Toxicology.Hemisphere Publishing
Cororation ,Washington,157 pp .

Haque, R. and Freed, V. (1975) Environment
dynamics of pesticides. Plenum press, New
York and London,365pp.

Hayes, W.S. (1975) Toxicology of pesticides,
Williams & Wilkins Company, 573 pp.

Hayes, A.W. (1989) principles and methods of toxicology, 2 nd Ed. Raven press, New York.

Hayes, J.D., pickett, C.B. and Mantle, T.J. (1990) Glutathione- S-Transferase and Drug Resistance, Taylor and Francis, London.

Heath, D.F. (1961) Organophosphorus poisons . Anticholinesterases and Related Compounds. Pergmon press. Oxford, 403 pp.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (1987) A Text book of modern toxicology. Elsevier Science Publishers, New York.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (1994) Introduction to biochemical toxicology. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.

Kato, R., Estabrook, R.W. and Cayen, M.N. (1989) Xenobiotic metabolism And Disposition. Taylor and Francis, London.

Keith Snell and B. Mullock(1987): Biochemical toxicology: a practical approach IRL Press Limited, Oxford England, xv+ 286 pages.

Kenneth A. Hassall (1987): The Chemistry Of Pesticides Their Metabolism , Mode of Action and Uses in Crop Protection English Language Book Society / Macmillan

Loomis, T.A. (1974) Essentials of Toxicology. 2 nd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

Matsumura, F. (1975): Toxicology of Insecticides. Plenum Press, New York, 615 pp.

Matteis, F. and E.A. Lock (Eds).(1987): Selectivity and molecular mechnisms of toxicology. The Mac Millan Press Ltd, Hampshire and London.

Matthews, John C.(1993): Fundamentals of receptor, enzyme and transport Kinetics. CRC Press, Boce Raton, 167 pages.

Moriarty, F. (1998): Ecotoxicology: the study of Pollutants in ecosystems, 2 nd Edition. Academic Press, London, 289 Pages.

Negherbon, W.O. (1959) Hand book of Toxicology. VOL III. Insecticides, Saunders, Philadelphia, pennsy Lvania, 854 pp.

O'Brien R.D. (1960) Toxic Phosphorus esters., Academic Press, New york, 434 pp.

O'Brien R.D. (1967) Insecticides action and Metabolism. Academic Press, New York and London.

O'Brien (1970) Biochemical Toxicology of Insecticides. Academic Press, New York.

Ramade, F. translated by L.J.M. Hodgson.(1987): Ecotoxicology. John Wiley & Sons, London, x+ 262 Pages.

Richardson, M. (Ed). (1986): Toxic Hazard Assessment of Chemicals. Royal Society of Chemistry , London.

Roger Eckert and David Randall (1983) : Animal Physiology , Mechanisms and Adaptations W.H.Freeman and Company ,San Francisco.

Shepard, H.H. (1951): the Chemistry and action of Insecticides, Mc Grawhill Co., Inc., New York,Toronto,London.

Stewart, C.P. and Stolman, A. (1960) Toxicology : Mechanisms and analytical methods. Academic Press, New York.

Timbrel, J.A. Introduction to toxicology. 1989 Taylor & Francise, London/Washington.

Wayne G.Landis and Ming-Ho Yu (1995) Introdution to Environmental Toxicology. Lewis Publishers, CRC Press. 328PP.

Williams, R.T. (1959) Detoxication Mechanisms. Wily. New York, 796 PP.

Wilkinson, C.F. (1976) Insecticide Biochemistry and Physiology. Plenum Press, New York.

هذا الكتاب

غدت مشكلة التلوث البيئى اليوم من
أخطر المشاكل الملحة ليست فقط على مستوى
دول العالم الثالث فحسب ولكن على مستوى العالم
أجمع فالتلوث البيئى لا يعترف بأى حدود فأضحى
بتغلغله خلال مكونات النظام البيئى أمراً ملحاً يتعايش
معه الإنسان رغماً عنه حتى أصبح الإنسان لاجئاً بيئته فلم
يجابه البشر حتى الآن خطراً بهذه الضخامة والانتشار
والتشابك الناتج عن تضافر عوامل متعددة كل منها أصبح كافى
لوجود معضلات مستعصية الحل والتى تعنى مجتمعة أن الآلام
الإنسانية سوف تزداد لحد مخيف فى المستقبل القريب.
والله ولى التوفيق،،،

الناشر
عبد الحى أحمد فؤاد

دار الفجر للنشر والتوزيع

٤ شارع هاشم الأشقر. النزهة الجديدة. القاهرة ـ تليفون ٢٩٤٤١١٩ فاكس ٢٩٤٤٠٩٤

I.S.B.N
977- 5499- 55- 0